

# Farmakološki izazovi u liječenju bipolarno afektivnog poremećaja

---

Malović, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2024

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:403252>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Mislav Malović

**Farmakološki izazovi u liječenju bipolarno  
afektivnog poremećaja**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Prvo se zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na svakoj pomoći, prijedlogu i izdvojenom vremenu. Zahvaljujem se svim svojim prijateljima i kolegama koji su me pratili na ovom lijepom i skokovitom putu studija. Hvala vam na svakom trenutku radosti, tuge, iščekivanja... Posebno se obraćam i zahvaljujem onima koji su me pratili u mislima, odlukama i motivirali me, kako u obrazovnom, tako i u životnome smislu. Bit će nemoguće zaboraviti vrijeme provedeno sa svima vama!*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebice roditeljima na svakodnevnim riječima potpore i neizmjerne pomoći savladavanja prepreka i usmjeravanja tijekom studija. Na samome kraju, osjećam potrebu zahvaliti samome sebi na strpljenju, svakoj proživljenoj emociji, volji, trudu i završenom još jednom dijelu svoga životnoga puta!*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. BIPOLARNO AFEKTIVNI POREMEĆAJ KAO DIO SPEKTRA POREMEĆAJA PONAŠANJA.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.3. ETIOLOGIJA .....	2
1.3.1. GENETSKA PREDISPOZICIJA.....	2
1.3.2. POREMEĆAJ MONOAMINA.....	3
1.3.3. NEURORADIOLOŠKI NALAZI.....	4
1.4. KLINIČKA SLIKA .....	5
1.4.1. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA .....	5
1.4.2. ODNOS BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA, DEPRESIJE I SHIZOFRENIJE.....	7
1.4.3. SUICIDALNOST U BIPOLARNO AFEKTIVNOM POREMEĆAJU.....	8
1.5. PROGNOZA.....	9
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	10
3. MATERIJALI I METODE.....	11
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	12
4.1. FARMAKOLOGIJA LIJEKOVA I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA.....	12
4.1.1. LITIJ I OSTALI STABILIZATORI RASPOLOŽENJA.....	12
4.1.2. ANTIPSIHOTICI.....	20
4.2. KOMBINACIJE LIJEKOVA U TERAPIJI, IZAZOVI I PRISTUP LIJEČENJU.....	24
4.3. ANTIDEPRESIVI U LIJEČENJU BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA.....	27
4.4. POTENCIJALNE NOVE METODE LIJEKOVA I LIJEKOVI U FAZAMA RAZVOJA.....	28
4.5. PSIHOSOCIJALNE ADJUNKTIVNE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI.....	32
5. ZAKLJUČCI.....	34
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....	35
7. LITERATURA.....	37
8. SAŽETAK/SUMMARY.....	43

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

## **1. UVOD**

### **1.1. BIPOLARNO AFEKTIVNI POREMEĆAJ (BAP) KAO DIO SPEKTRA POREMEĆAJA PONAŠANJA**

Poremećaji ponašanja obuhvaćaju veliku skupinu psihijatrijskih poremećaja kod kojih kliničkom slikom dominiraju patološka raspoloženja i s njima povezani vegetativni i psihomotorni poremećaji. Najbolje ih je smatrati sindromima koji se sastoje od skupa znakova i simptoma te se održavaju tijekom razdoblja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Kao posljedica, javlja se izrazito odstupanje od uobičajenog funkcioniranja osobe s velikom tendencijom ponavljanja, često na periodičan ili ciklički način (Akiskal, 2005).

Abnormalna stanja raspoloženja, koja se kreću u rasponu od ekscesivne bezdušnosti i bezvoljnosti, psihičke usporenosti, smanjene motivacije i kognitivnog poremećaja, sve do pretjeranog ushićenja, povećane energije te kognitivne i motoričke aktivnosti opisuju se još od doba antike. Međutim, sindrom u kojem su oba prethodno navedena patološka stanja prisutna kod jedne individue, prvi je put opisan unutar medicinske literature 1854. godine. Prijelazom 18. u 19. st., njemački psihijatar Emil Kraepelin u potpunosti je opisao navedeni sindrom te ga nazvao „manično - depresivnim ludilom“. Upravo je on stavio naglasak na periodičnost bolesti i predložio osnovni trivarijantni model raspoloženja, misli i volje kako bi se uzeli u obzir klasični oblici manije i depresije, kao i raznih pomiješanih prezentacija istih koje su kasnije poznati kao mješovita stanja (Goes, 2023).

Danas se prepoznaju dva osnovna tipa BAP-a: BAP tipa 1 i BAP tipa 2, a razlikuju se na temelju prisutnosti maničnih ili hipomaničnih epizoda (Guzman-Parra i sur., 2021).

### **1.2. EPIDEMIOLOGIJA**

Iako su klinička i epidemiološka istraživanja bipolarno afektivnog poremećaja bila prilično zanemarena u prošlosti, bolest kao takva dobiva sve više pažnje. Učestalost se bipolarno afektivnog poremećaja procjenjuje na oko 1 % unutar svjetske populacije, no prema novijim istraživanjima radi se o rasponu između 1 – 6 %, ovisno o samome tipu poremećaja. Upravo je razlog za veću pojavnost učestalost poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (engl. *attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD) u dječjoj dobi, kao i emocionalno nestabilnog poremećaja ličnost (engl. *borderline*) iz kojih se u pojedinaca razvija BAP (Mihaljević-Pešić i sur., 2017). Konzumacija alkohola, kao i ostalih sredstava koje izazivaju ovisnost, uvelike pridonosi i povećava incidenciju BAP. Također ustanovljeno je da zapadne razvijenije zemlje imaju nešto veću stopu oboljelih od BAP, a upravo to se može pripisati općenito većem

znanju, prihvaćanju i konceptualizaciji emocionalnih simptoma u psihičkim poremećajima unutar takvih zemalja. Varijacije u prevalenciji BAP u različitim dijelovima svijeta su evidentne, no nije sasvim jasno utvrđeno zašto do njih dolazi. Dakako da etnicitet, različiti kulturalni faktori te već prije spomenute varijacije u dijagnostičkim kriterijima imaju utjecaj. Neke studije pokazuju da je stopa veća u pripadnika bijele rase, a s druge strane neke studije veću incidenciju pripisuju pripadnicima ostalih rasa. Krene li se u razmatranje razlika među spolovima, nekoliko je studija pokazalo da je učestalost, tj. raspodjela podjednaka, dok ostale pokazuju da je BAP tip 1 više zastupljen kod muškaraca, dok tip 2 kod žena. Iz prethodno spomenutog može se zaključiti da niti jedni dokazi nisu dovoljno čvrsti kako bi se sa sigurnošću reklo da postoje razlike u spolu i etničkoj pripadnosti. Čini se da je prosječna dob kada poremećaj nastupa oko ranih dvadesetih, odnosno prema nekim navodima, pojavnost je najčešća između 20. i 30. godine života. Također, predložena je svojevrsna bimodalna distribucija incidencije BAP, što je potpomognuto velikom populacijskom kohortnom studijom. Otkrivena su dva pika u rasponu 15. - 24. godine i 45. - 54. godine. Kod pacijenata s BAP utvrđeno je da mnogo mlađi obolijevaju ukoliko je u obiteljskoj anamnezi netko s poremećajima raspoloženja. Međutim, vrlo je teško definirati kada se točno bolest javlja, a ponajviše je to zbog činjenice da je prilično dug period od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze i liječenja (Rihmer i Angst, 2005).

### **1.3. ETIOLOGIJA**

BAP, kao i drugi poremećaji raspoloženja, posljedica su složenih međudjelovanja više faktora na individualnoj razini i razini populacije, a uključuju između ostalog, gensku predispoziciju, disfunkciju moždanih procesa, izostanak društvene podrške te ostale biološke i okolišne čimbenike (Goes, 2023).

#### **1.3.1. GENETSKA PREDISPOZICIJA**

Već od najranijih opisa BAP, primijećeno je kako se pojavljuje unutar obitelji. Ovo opažanje nimalo ne iznenađuje s obzirom da je prisutnost poremećaja u obiteljskoj anamnezi najjači individualni faktor rizika za razvijanje BAP kod pojedinca. Dok se obiteljskom studijom ne može raščlaniti utjecaj genetike od kulturalne transmisije, studijama blizanaca potvrđeno je da je većina rizika obolijevanja genetičke prirode s procjenom nasljeđivanja od oko 60-80 % (Goes, 2023). U 50 % bolesnika s BAP, barem jedan je roditelj s poremećajem raspoloženja, a to je najčešće depresija. U slučaju da oba roditelja imaju BAP, 50 - 75 % iznosi rizik za dijete,

a ako boluje jedan roditelj, rizik se procjenjuje na oko 27 % (Mihaljević - Peleš, 2022). Brojni su geni kandidati ispitani zbog njihove potencijalne uloge, a najčešće su uključeni u kateholaminsku ili serotoninsku neurotransmisiju. Tirozin hidroksilaza uključena je u regulaciju biosinteze kateholamina. Pokazano je da postoji polimorfizam u tetranukleotidnom slijedu na intronu 1 koji uvjetuje ekspresiju i povezan je s BAP. Nadalje, gen za BDNF (moždani neurotrofni čimbenik) je uključen u razvoj i očuvanje kateholaminergičnih neurona, a vjeruje se da je povezan s osjetljivošću za BAP te odgovorom na lijekove iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina (Kelsoe, 2005).

Vjerojatnost da će proučavanje pojedinačne varijante ili gena kao dijagnostičkih parametara biti korisno, prilično je mala. Studije izračuna poligenetskog rizika sažimaju sve rizične lokuse te raščlanjuju slučajeve od kontrole, iako više na razini skupine nego individualnoj razini. Upravo rezultati izračuna poligenetskog rizika mogu se koristiti za otkrivanje zajedničkih genskih rizičnih čimbenika s ostalim psihijatrijskim poremećajima. Za BAP je tako prikazana velika povezanost sa shizofrenijom (genska korelacija ( $r_g$ ) 0,69). BAP tip I ima veću povezanost sa shizofrenijom nego što ima BAP II, dok manja povezanost tako je pokazana s ADHD-om, anoreksijom nervozom i autizmom. Navedene korelacije pružaju uvid da postoje zajednički genski čimbenici rizika za pojavu BAP i ostalih psihijatrijskih poremećaja (Goes, 2023).

### **1.3.2. POREMEĆAJ MONOAMINA**

Monoaminska hipoteza BAP je početno formirana kao deficijencija kateholamina i/ili indolaminskih neurotransmitora u mozgu, a kasnije revidirana na način da uključuje i neurotransmitorske receptore, transportere, kataboličke enzime itd. Navedena hipoteza ističe da je disbalans u monoaminskoj neurotransmisiji unutar središnjeg živčanog sustava (SŽS) usko povezan s kliničkim značajkama manije i depresije (Sigitova i sur., 2017).

Tri su glavna neurotransmitera koja imaju najvažniju ulogu kako u patofiziologiji, tako i u liječenju poremećaja raspoloženja. To su noradrenalin, dopamin i serotonin, a hipotetski rečeno, većina je simptoma rezultat međudjelovanja ova tri sustava.

Klasična se monoaminska teorija depresije temelji na smanjenju monoaminske neurotransmisije, što se povezuje s pojavom različitih simptoma kod pacijenata. Uslijed smanjenja koncentracije monoamina u sinapsama, kompenzatorno se povećava broj postsinaptičkih receptora. Dok direktni dokazi ove teorije ne postoje, postmortalne studije ukazuju na povećan broj serotoninskih 5-HT<sub>2</sub> receptora kod pacijenata koji su počinili suicid.

Nešto proširena monoaminska hipoteza uzima u obzir i aktivnost monoamino oksidaze tipa A (MAO-A). Primijećeno je kako je povećana razina MAO-A u depresivnoj epizodi. Kao i u depresiji, u maniji su simptomi usko vezani s disfunkcionalnim procesuiranjem u neuronskim krugovima u različitim specifičnim regijama mozga. Premda se radi o izrazito suprotnoj kliničkoj prezentaciji kod manije i depresije, dolazi i do preklapanja, ali i do uključivanja/isključivanja drugih dijelova mozga (Stahl, 2017).

Glutamatni i GABA (gama-aminomaslačna kiselina) sustav također su povezani s patofiziologijom depresije i BAP-a. Provedena meta-analiza kliničkih studija koje su mjerile funkciju glutamatnog sustava u pacijenata s BAP je potvrdila da su razine glutamata i glutamina povišene kod pacijenata s BAP, a samom činjenicom da je glutamatni sustav vrlo bitan u metabolizmu i stvaranju energije u mozgu, funkciji astrocita, neuroplastičnosti i dr., dodatno je stavljen fokus na proširenje neurokemijske hipoteze, s monoaminaske na glutamatnu (Gigante i sur., 2012).

### **1.3.3. NEURORADIOLOŠKI NALAZI**

Pomoću slikovnih metoda prikaza mozga, jednostavno je uočiti promjene kod različitih poremećaja SŽS-a u usporedbi sa zdravim osobama, bile one anatomskog karaktera ili pak funkcionalne. Kod zdravih pojedinaca postojeći podaci upućuju na prepoznatljive neuralne sustave za obradu emocija i izvršnu kontrolu. Dosadašnja istraživanja prikazuju povezanost subkortikalnih anteriornih limbičkih struktura za obradu emocija. Regije uključene u navedene procese su: amigdala, ventralni striatum, subgenualni cingulat, ventralni prefrontalni korteks, prednji hipokampus i prednja insula (Keener i Phillips, 2007).

U procesuiranju emocija kod različitih tipova BAP-a, studije oslikavanja mozga magnetskom rezonancom (MRI) su pokazale sljedeće: bipolarna depresija obilježena je povećanom amigdalom i ventralno striatalnom aktivnosti uslijed pozitivnog i negativnog podražaja, a suprotno tome javlja se smanjena subkortikalna aktivnost na emotivne podražaje. U bipolarnoj je depresiji povećana amigdala i ventralno striatalna aktivnost na pozitivni i negativni podražaj, dok usporedbe radi, unipolarna je depresija obilježena povećanim prethodno navedenim regijama samo pri negativnom podražaju. Bipolarna je manija karakterizirana povećanom amigdalom i ventralno striatalnom aktivnosti na negativan podražaj (Keener i Phillips, 2007).

U kognitivno zahtjevnim zadacima uočena je smanjena aktivnost dorzolateralnog i ventralnog prefrontalnog korteksa kod bipolarne manije. U bipolarnoj je depresiji povećana aktivnost



dorzolateralnog i ventralnog prefrontalnog korteksa, a u unipolarnoj depresiji je smanjena (Keener i Phillips, 2007).

#### **1.4. KLINIČKA SLIKA**

Bipolarno afektivni poremećaj pripada poremećajima ponašanja, što uključuje promjene misli, emocija, ponašanja i doživljaja svijeta. Bila to manija ili depresija, obje mogu biti početne manifestacije BAP-a, a naknadni tijek karakteriziran je ponovljenim maničnim i depresivnim epizodama koje su odvojene razdobljima u kojima simptomi ne ulaze u okvire dijagnostičkih kriterija, a nazivaju se razdobljima eutimije. Čak i u tom razdoblju, pacijenti mogu i dalje osjećati simptome bolesti, a promijenjeni su i nalazi dobiveni s MRI. Važno je napomenuti kako početak nastupa i krajnost promjena raspoloženja (od manije do depresije) varira između pacijenata, kao i unutar samog pacijenta, a upravo intraindividualne varijacije uvelike utječu na kvalitetu života i funkcionalnost osobe u širokom smislu (Culpepper, 2014).

##### **1.4.1. DIJAGNOZA I KLASIFIKACIJA BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA**

Postavljenje dijagnoze BAP-a prilično je izazovan zadatak za psihijatre ponajviše zbog činjenice da je vrlo teško u početku prosuditi radi li se o depresiji, unipolarnoj maniji ili kombinaciji ova dva stanja, odnosno BAP-u. Nešto se češće pri postavljanju dijagnoze uočava manija, a upravo je ona odlučujući čimbenik u dijagnozi kada se javlja uz depresiju. Veći je problem ukoliko poremećaj počinje depresijom, jer u tom slučaju velika je vjerojatnost odabira pogrešne terapije, odnosno antidepresiva za liječenje unipolarne depresije, koji samostalno nisu indicirani za liječenje BAP-a, dapače, mogu potaknuti pojavu manične epizode (Mihaljević-Peješ i sur., 2017). Rana i ispravna dijagnoza temelj je uspješnog liječenja i ishoda same bolesti.

Danas su u razvoju posebni probirni alati, tj. upitnici koji omogućavaju detektiranje maničnih simptoma i prije pojave depresije. Upitnici koji se najčešće koriste u praksi su: upitnik za samoprocjenu hipomanije (engl. *hypomania checklist*, HCL - 32) i upitnik o poremećaju raspoloženja (engl. *mood disorder questionnaire*, MDQ).

Protokol koji se primjenjuje u dijagnozi uključuje:

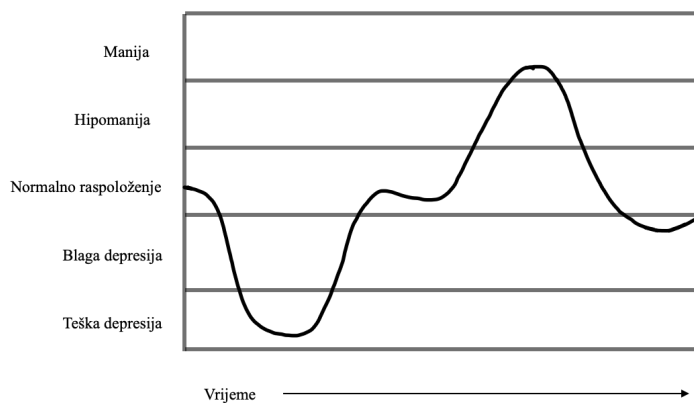
1. utvrđivanje ukazuju li pristupni simptomi na BAP,
2. upotrebljavanje dodatnih alata koji potvrđuju prvotnu sumnju na BAP,

3. provođenje detaljnog intervjua koji sveobuhvatno pokriva pacijentovu medicinsku i obiteljsku anamnezu, uključujući određene laboratorijske testove kako bi se potvrdila postavljena dijagnoza, a isključile ostale dijagnoze (Culpepper, 2014).

Bipolarno afektivni poremećaj dolazi u nekoliko oblika. Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10), dijagnoza se postavlja kada postoje barem dvije epizode poremećaja raspoloženja unutar kojih se javlja stanje potpune remisije. To znači da su trebale postojati dvije epizode manije ili hipomanije, depresije i manije, depresije i hipomanije.

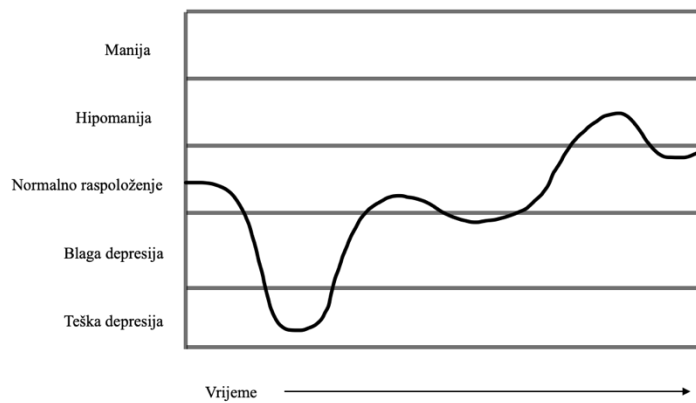
Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-V) razlikuje dva tipa BAP-a: BAP tip 1 i BAP tip 2 (Mihaljević-Peješ i sur., 2017).

**Bipolarni poremećaj tip 1** postavlja se kada su postojale barem dvije hipomanične ili manične epizode između kojih se javlja razdoblje remisije (Slika 1). Može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi (Mihaljević - Peješ, 2022). Bolesnici imaju razvijene manične epizode ili miješane epizode manije i depresije, nakon čega slijedi depresivna epizoda. Ukoliko se manija ponavlja najmanje četiri puta godišnje, to je brzocirkulirajući manični oblik poremećaja. Ovaj tip BAP-a može biti karakteriziran brzim prebacivanjem iz manije u depresiju i natrag (Stahl, 2017).



Slika 1. Bipolarno afektivni poremećaj tip 1

**Bipolarni poremećaj tip 2** postavlja se kada su zadovoljeni kriteriji za najmanje jednu hipomaničnu epizodu i najmanje jednu veliku depresivnu epizodu (Slika 2). S obzirom na BAP tip 1, ovaj se tip poremećaja češće kronificira, bolesnici više vremena provode u depresivnoj fazi te su stoga više funkcionalno onesposobljeni (Stahl, 2017).



Slika 2. Bipolarno afektivni poremećaj tip 2

**Ciklotimni poremećaj** karakteriziran je promjenama raspoloženja koje nisu toliko teške kao razvijena manija i depresija (Stahl, 2017). Vidljiv je u ranoj odrasloj dobi, a može se nastavljati kronično tijekom cijelog života (Mihaljević - Peleš, 2022).

Gore je navedena podjela ponekad ograničena jer sve je više prepoznato da se u praksi susreću stanja koja se zbog svoje prirode ne mogu svesti isključivo pod gore navedene podjele. Tada je riječ o tzv. “bipolarnom spektru” koji se dijeli u pojedine kategorije ovisno o prisutnosti stanja depresije i manije.

#### 1.4.2. ODNOS BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA, DEPRESIJE I SHIZOFRENIJE

Prema podacima za BAP, depresiju i shizofreniju unazad nekoliko desetljeća proizlazi da je danas značajno veći postotak pacijenata koji boluju od bipolarnе depresije nego što je to bilo prije (Mihaljević - Peleš, 2022). Postotak pacijenata s unipolarnom depresijom još uvijek je najveći, a razlog za povećanjem udjela bipolarnе depresije sada i nekada nije potpuno jasan. Pretpostavlja se da je uslijed promjene dijagnostičkih kriterija došlo do preciznije klasifikacije, pa time i proširenog poimanja depresije kao takve, ili pak činjenice da neadekvatno liječenje dovodi do progresije unipolarnе depresije u bipolarnu. Vrlo je važno pronaći adekvatan put liječenja te ukoliko se prepozna element manije reagirati na vrijeme promjenom terapije.

Preklapanje simptoma BAP i shizofrenije otežava postavljanje dijagnoze, a u literaturi se ova dva poremećaja i njihov odnos mogu prikazati dvama modelima, dihodontnim modelom i modelom kontinuuma (Pearlson, 2015).

Dihotomni model prikazuje shizofreniju kao bolest lošeg ishoda liječenja, karakteriziranu kroz psihozu, kao kroničnu bolest bez remisija, dok je BAP prikazan kao ciklička bolest s dobrim ishodom, dominantnom manijom i poremećajem raspoloženja. Između ove dvije krajnosti, nalazi se shizoafektivni poremećaj s karakteristikama oba stanja, a to su psihoza, manija i poremećaji raspoloženja.

Model kontinuuma prikazuje shizofreniju i BAP kao isprepletene poremećaje s nejasnim granicama, gdje je svako stanje obilježeno karakteristikama oba. Krajnosti prikazuju shizofreniju i poremećaj raspoloženja, a sredina je kao i u prethodnom slučaju, shizoafektivni poremećaj (Mihaljević - Peleš, 2022).

### **1.4.3. SUICIDALNOST U BIPOLARNO AFEKTIVNOM POREMEĆAJU**

Gledajući na globalnoj razini, svake se godine bilježi 800,000 do 1 milijun smrtnih slučajeva kao posljedica suicida. Bipolarno afektivni poremećaj nosi znatno najveći rizik u usporedbi s ostalim duševnim bolestima (Miller i Black, 2020). Procjena je da oko 4 -19 % oboljelih okonča život suicidom, a 20 - 60 % ga pokuša počiniti barem jedanput tijekom života (Dome i sur., 2019). Mnogi će se složiti s činjenicom da je BAP i dalje nedovoljno prepoznat poremećaj, s odgođenim postavljanjem dijagnoze i započinjanjem terapije. Posljedično, više od polovice bipolarnih pacijenata koji su počinili suicid nisu bili pod terapijskom kontrolom i liječenjem.

Brojni su i individualni rizični čimbenici za suicid u bipolarnom poremećaju. Spol, povijest ranijih pokušaja samoubojstva i obiteljska anamneza, cikličke promjene raspoloženja i osobnost dio su velikog spektra.

Klinička anamneza, tj. povijest ranijih pokušaja samoubojstva, smatra se jednim od najrelevantnijih zasebnih rizičnih faktora. Uz to, period nakon otpuštanja iz bolnice može biti obilježen također dosta visokim stopama suicida (Dome i sur., 2019).

Suicidalne ideje javljaju se u bipolarnih pacijenata tijekom faze teških, čistih ili mješovitih depresivnih epizoda (78 - 80 %), puno rjeđe tijekom mješovitih afektivnih epizoda ili disforične manije (11-20 %), a vrlo rijetko tijekom stanja euforične manije ili eutimije (0 -7 %) (Miller i Black, 2020).

Detaljna procjena rizika od presudne je važnosti tijekom svakog kliničkog posjeta, a ona uključuje sveobuhvatno ispitivanje psihičkog stanja u vidu postojanja naznaka suicidalnih namjera. Kod akutno suicidalnih pacijenata uklanjanje pristupa očitim sredstvima za samoubojstvo je ključno, a u teškim slučajevima, hospitalizacija također može biti opravdana.

Strategije prevencije trebale bi uključivati pružanje psihoedukacije, primjerice putem informativnih letaka ili od strane zdravstvene službe. Kako bi postali sposobni prepoznati znakove upozorenja suicidalnog ponašanja, pacijenti trebaju biti svjesni rizičnih razdoblja i važnosti pridržavanja liječenja, izbjegavati izolaciju i pozvati pomoć u hitnim situacijama (Miller i Black, 2020).

## **1.5. PROGNOZA**

BAP je rekurentna bolest i njezin je tijek prilično heterogen i teško ga je predvidjeti. Medijan vremena za relaps tako iznosi 1,44 godine, a veće su stope relapsa uočene kod BAP tipa I, nego u tipu II, bez obzira na dob i spol (Song i sur., 2015). Vrlo je važan čimbenik, uz stavljanje naglaska na epizode, prepoznavanje tzv. subsindromskih simptoma. Iako su blaži po prirodi, ovi simptomi mogu dugo trajati i predstavljati rizik za relaps nove epizode. Nedavne su kohortne studije pokazale da znatan udio bolesnika s BAP (20 - 30 %) ima dosta loš ishod liječenja, iako su primali odgovarajuću skrb temeljenu na smjernicama (Mignogna i Goes, 2022). Vjeruje se da su razlog tome niska obrazovna postignuća, loši socioekonomski uvjeti života, kao i ostali psihijatrijski poremećaji i bolesti. Kao što se i očekivalo, vjerojatnije je da će oni s težom slikom bolesti u prošlosti, uključujući one s brзом cikličkom izmjenom raspoloženja, ostati simptomatski, s otežanom psiho-socialnom funkcionalnošću (Goes, 2023).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Bipolarno afektivni poremećaj kao dio poremećaja raspoloženja vrlo je izazovan za dijagnosticiranje, kao i za liječenje. Prevalencija iznosi oko 1-3 % te se, kako podaci govore, javlja češće od shizofrenije. Upravo zbog često pogrešnog i odgođenog postavljanja ispravne dijagnoze predstavlja izazov za liječenje. Povlačenje simptoma, održavanje stabilne remisije, odgađanje relapsa i povećanje kvalitete života i funkcionalnosti oboljelih terapijski su ciljevi u kliničkoj praksi.

Gledano s terapijske strane, litij čini zlatni standard unutar skupine stabilizatora raspoloženja djelujući na maniju i depresiju, a za BAP su odobreni i određeni lijekovi iz skupine antiepileptika. Antipsihotici su učinkoviti u tretiranju manije, a antidepresivi se propisuju unatoč nedostatku uvjerljivih dokaza za njihovu kratkoročnu ili dugoročnu učinkovitost. Nažalost, terapijske opcije nisu univerzalno dostupne, a pogotovo ne u zemljama nižeg stupnja razvoja.

Cilj ovog teorijskog diplomskog rada je predstaviti problematiku poremećaja, počevši od patofiziologije, prevalencije i etiologije bolesti, kritički prikazati dostupne farmakološke opcije liječenja, zajedno s njihovim farmakodinamičkim i farmakokinetičkim svojstvima. Prikazat će se i problematika razvoja novih terapijskih mogućnosti i perspektiva njihove implementacije u kliničku praksu.

### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu pisanja ovoga diplomskoga rada korištena je literatura znanstvene i stručne osnove s fokusom na područje bipolarno afektivnog poremećaja. Kao izvor informacija korišteni su udžbenici iz područja psihofarmakologije, farmakologije, medicinski priručnici te su pregledavane mrežne stranice od interesa, kao i baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Ključne riječi i korišteni pojmovi za pretraživanje bibliografske baze *Pubmed* te mrežnih stranica bili su: bipolarno afektivni poremećaj (*bipolar affective disorder*), liječenje (*treatment*), depresija (*depression*), manija (*mania*), genetika (*genetics*), farmakodinamika (*pharmacodynamics*), antipsihotici (*antipsychotics*), antidepresivi (*antidepressants*), stabilizatori raspoloženja (*mood stabilizers*), doziranje (*dosage*), psihoterapija (*psychotherapy*).

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. FARMAKOLOGIJA LIJEKOVA I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA**

Liječenje se osoba s BAP smatra jednim od najsloženijih terapijskih postupaka u psihijatriji. Protokol za liječenje poremećaja temelji se na medicini temeljenoj na dokazima, kao i na dobroj kliničkoj praksi (Mimica i sur. 2008).

Primarni je fokus liječenja upravljanje maničnim, depresivnim te kombiniranim epizodama te sprječavanje ponavljanja epizoda u budućnosti. U prosjeku, pacijenti s BAP-1 i BAP-2 kojima je propisana terapija prema smjernicama, samo oko 50 % vremena budu u fazi eutimije (Levenberg i Corder, 2022).

BAP je kronična relapsirajuća bolest te jednako kao što zahtijeva što ranije otkrivanje i postavljanje dijagnoze, treba osigurati i što uspješnije liječenje.

Ugrubo, lijekovi se mogu klasificirati u tri velike farmakološke skupine: antipsihotike, antidepresive te tzv. stabilizatore raspoloženja. Antipsihotici i antidepresivi su lijekovi koji farmakodinamski „ispravljaju“ maniju, odnosno depresiju, a stabilizatori raspoloženja imaju ulogu djelovanja na obje kliničke krajnosti tako da ih modificiraju, smanjuju intenzitet te osiguravaju, kako im i samo ime govori, stabilno raspoloženje.

Pri izboru lijekova za liječenje mnogi čimbenici imaju ulogu. Hoće li liječenje biti provedeno primjenom jednoga lijeka ili pak kombinacijom, ovisi o prirodi i kompleksnosti bolesti, a pomoć u izboru i hodogramu liječenja osiguravaju razni algoritmi, izdani od strane psihijatrijskih društava, a potvrđeni u praksi.

#### **4.1.1. LITIJ I OSTALI STABILIZATORI RASPOLOŽENJA**

Pojam stabilnosti raspoloženja, u doslovnom smislu shvaćeno, označava stanje „popravljene“ manije, odnosno depresije, sve dok nije postignuto zadovoljavajuće raspoloženje, odnosno eutimija. Sam termin stabilizatora raspoloženja uključuje nekoliko lijekova iz različitih farmakoterapijskih skupina, a čija će se upotreba, svojstva te ostale farmakološke karakteristike u nastavku opisati.

Teško je pronaći jedinstveni kriterij klasifikacije lijekova koji spadaju u skupinu stabilizatora raspoloženja. Kao što je već rečeno u prethodnim poglavljima, bolest se sastoji od izmjene faza manije i hipomanije te depresije. Lijekovima se može djelovati „parcijalno“ (što će biti detaljnije opisano u poglavlju antidepresiva i antipsihotika) ili „sveobuhvatno“, odnosno istodobno djelovati sve stadije poremećaja. Idealan bi stabilizator raspoloženja bio lijek koji u



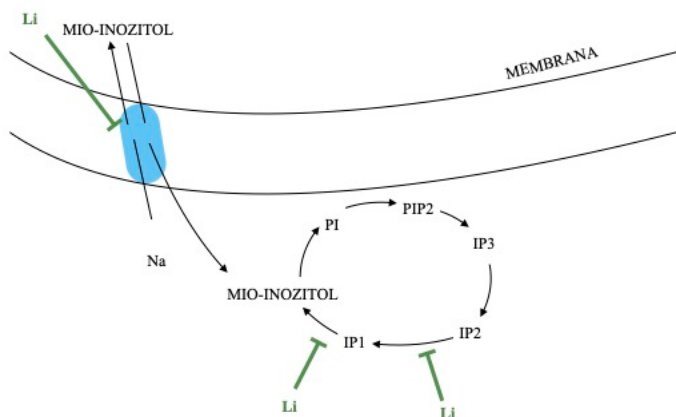
isto vrijeme djeluje na maniju i depresiju tako što ih liječi, odnosno tako da sprječava njihove nove epizode. U praksi je nemoguće postići idealne učinke, no određene terapijske mogućnosti ipak se koriste s većim ili manjim uspjehom (Stahl, 2017).

**Litij**, mali jednovalentni kation predstavlja jednu od glavnih farmakoterapijskih opcija liječenja bipolarno afektivnog poremećaja. Tijekom 50-ih godina prošloga stoljeća, prepoznat je farmakoterapijski potencijal litija, nakon čega je uslijedilo razdoblje nekorištenja zbog mogućih toksičnih učinaka. No, nakon tog kratkotrajnog perioda, litij tijekom narednih 60-tak godina do danas predstavlja zlatni standard u liječenju BAP-a.

Premda je točna farmakodinamika litija nepoznata, studije ukazuju na kompleksnu interferenciju s mnogim biokemijskim procesima na staničnoj razini.

Litij smanjuje razinu dopamina i glutamata te je posljedično niža neurotransmisija koja pogoduje ekscitaciji. Također, podržava inhibitornu neurotransmisiju tako što podiže razine GABA-e i serotonina. GABA tako direktno aktivira GABA-A tip receptora i dodatno se smanjuje razina glutamata, što vodi smanjenoj signalizaciji preko glutamatnih NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora.

U sustavu fosfatidil inozitola, litij prvenstveno inhibira unos mio-inozitola u stanicu na razini transportera na membrani (Slika 3). Nadalje, inhibira dva enzimska sustava, inozitol monofosfatazu i glikogen sintazu kinazu 3 (GSK3). Inhibicijom inozitol monofosfataze litij interferira u stvaranju slobodnog inozitola iz inozitol monofosfata (IP), a kasnije stvaranju i PIP<sub>2</sub> (fosfatidil inozitol bisfosfata) i IP<sub>3</sub> (inozitol trifosfata). Posljedica je toga smanjenje slobodne citoplazmatske koncentracije Ca<sup>2+</sup>. GSK3, uz protein kinazu C koju litij također inhibira, vrlo je važna za regulaciju transkripcije gena, posebice za neke neurotrofne čimbenike koji su važni za regulaciju neuralne plastičnosti (pr. faktor rasta moždanog porijekla). Zaključno, litij inhibitorno djeluje na navedene enzimske sustave te tako usporava propadanje neurona i moždanih struktura ponajprije bitnih za emocionalnu aktivnost. Također, dokazano je kako potiče neurogenezu u subventrikularnoj zoni, strijatumu i prednjem mozgu (Kamal i sur., 2022).



Slika 3. Shematski prikaz djelovanja litija na razini puta mio-inozitola.

Učinkovitost litija dokazana je u maničnoj epizodi i u sprječavanju pojave nove epizode, a što je manje dokazano za depresivnu epizodu. Svoju upotrebu nalazi i kao „pojačivač“ antidepressivima u unipolarnoj depresiji, no službeno za tu indikaciju nije odobren.

Prilično je dugo vremena litij poznat kao lijek čijom se uporabom smanjuju stope pokušaja suicida. U jednoj je studiji s uključenih 50 000 bipolarnih pacijenata procijenjeno da litij smanjuje stopu izvršenih suicida i ostalih sa suicidom povezanih događaja za 14 % u odnosu na liječenje valproatom, drugim često korištenim stabilizatorom raspoloženja (Miller i Black, 2020).

Unatoč još uvijek nedovoljno poznatoj farmakodinamici, farmakokinetički profil litija dobro je poznat. Vršna se plazmatska koncentracija postiže unutar 2-3 sata nakon oralne primjene. Litij se izlučuje putem bubrega, poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) iznosi od 12 do 24 sata, povećava se kod starijih bolesnika i u slučaju oštećene funkcije bubrega ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Litij je lijek vrlo uske terapijske širine, što znači da je granica između previsoke i preniske doze mala. Ukoliko je pacijent poddoziran moguć je rizik relapsa i uznapredovanja bolesti, a predoziranje povećava rizik za akutnu i kroničnu intoksikaciju.

Proces je uvođenja litija u terapiju određen protokolom. Procjena i praćenje bolesnika vrši se na početku terapije, a nadalje kontinuirano svakih 7 dana do postizanja stabilizacije. Nakon toga, preporuča se kontrola u redovitim razmacima tijekom trajanja liječenja.

Koncentracija litija u plazmi od 0,6 - 0,8 mmol/L smatra se adekvatnom i sigurnom u fazi održavanja (Mahli i sur., 2020).

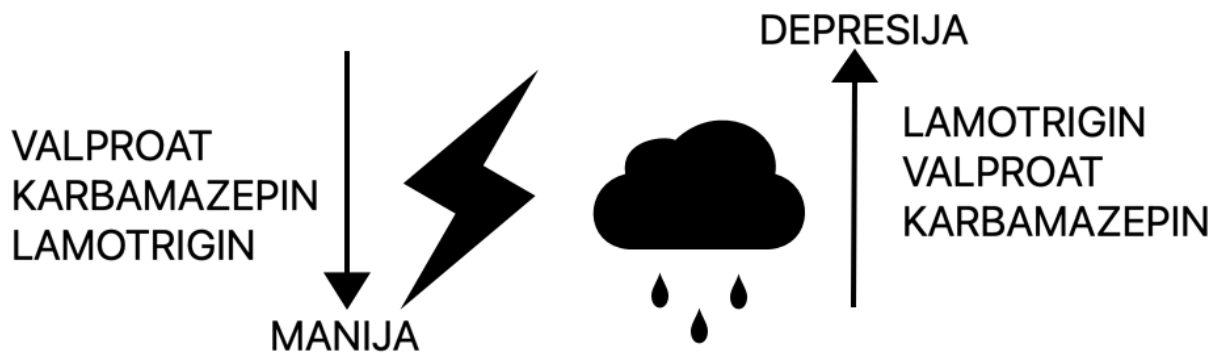
Razlikuju se dva tipa intoksikacije litijem, akutna i kronična. Ukoliko pacijent zabunom uzme previsoku dozu litija ili s namjerom sucida, radi se o akutnom trovanju. Kronična se intoksikacija javlja kada je povećana doza litija i uzima se dulje vrijeme (Chen i sur., 2004). Oštećena funkcija bubrega čini još jedan čimbenik koji pridonosi toksičnosti. U slučaju blago do umjereno oštećene bubrežne funkcije savjetuje se pažljivo praćenje litija u plazmi, dok je kod teškog oštećenja kontraindiciran ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Najčešće i najznačajnije interakcije između litija i ostalih lijekova farmakokinetičke su prirode. Obzirom da je glavna odrednica serumske koncentracije litija (a i njegove toksičnosti) izlučivanje putem bubrega, najveći je naglasak na lijekovima koji mijenjaju glomerularnu filtraciju i reapsorpciju u tubulima, a pripadaju skupinama: ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II, diureticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima i antibioticima (kotrimoksazol ili trimetoprim) (Mahli i sur., 2020).

Također, prepoznate su interakcije s dapagliflozinom i ksantinskim derivatima (kofeinom i teofilinom) na razini smanjenja serumske koncentracije litija, s posljedično mogućim izostankom djelotvornosti lijeka. Za vrijeme liječenja, produljenje je QT intervala moguće, stoga je bitno prepoznati ukoliko pacijenti imaju kongenitalni sindrom dugog QT ili su liječeni lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval. Potrebno je napraviti EKG početkom liječenja kao i pri bilo kojoj promjeni u liječenju i tijeku bolesti, a koja bi mogla potencirati aritmije ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Mnogi čimbenici su doveli do toga da se litij propisuje u manjoj mjeri nego što je to bilo ranije. Svakako tome pridonosi profil nuspojava koje se kod litija ne bi nikako smjele zanemariti. Najčešće se javljaju gastrointestinalne smetnje poput dispepsije, mučnine, povraćanja i dijareje, kao i alopecija, akne, tremor i sedacija. Litij utječe na funkciju štitne žlijezde i može uzrokovati hipotireoidizam, a pokazuje i nefrotoksične učinke (Stahl, 2017).

**Antikonvulzivi**, lijekovi čija se primarna indikacija veže za liječenje epilepsije, svoje mjesto nalaze i u bipolarnom poremećaju. Određeni lijekovi iz skupine pokazali su se učinkovitima djelujući na maniju i/ili depresiju (Slika 4), kako na liječenje, tako i na stabiliziranje stanja i prevenciju novih epizoda. Profilaktički učinak stabilizatora raspoloženja nedvojbeno je dokazan, stoga se ovi lijekovi koriste kao temeljna terapija održavanja. Pojedini se antikonvulzivi razlikuju svojom farmakodinamikom te se ne može očekivati da će svaki od njih na jednaki način djelovati na simptome poremećaja. Konkretno, dijele se na one koji bolji učinak pokazuju u liječenju manične komponente bolesti te one koji bolje pokrivaju depresivne simptome (Jakovljević, 2008).



Slika 4. Shematski prikaz lijekova prema učinkovitosti djelovanja na simptome manije (silazno od najučinkovitijeg prema manje učinkovitom) i depresije (uzlazno od najučinkovitijeg prema manje učinkovitom).

**Valproična kiselina (valproat)** je stabilizator raspoloženja koji pokazuje djelovanje na oba stanja, maniju i depresiju. Odobren je 1978. godine od strane Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and drug administration*, FDA) za liječenje epilepsije. Dosta je teško odrediti točan mehanizam djelovanja valproata, a razlikuju se tri pretpostavljena djelovanja. Jedan od mehanizama uključuje djelovanje na sustav GABA-e povećavajući njezino otpuštanje, inhibicijom ponovne pohrane te usporavanjem metaboličke inaktivacije.

Nekoliko je studija pokazalo da valproat ima potencijal inhibiranja sukcinat semialdehid dehidrogenaze (SSA-DH), enzima važnog u GABA-sustavu. Naime, GABA prolazi niz metaboličkih reakcija, a SSA-DH samo je jedan od enzima u tom procesu. Posljedično dolazi do inhibicije nastanka međuprodukata reakcija, što sugerira na povećanu koncentraciju GABA-e (Gould, 2002).

Djelovanjem na GABA sustav valproat ostvaruje antimanični učinak.

Sljedeći potencijalni mehanizam djelovanja valproata je smanjenje protoka iona kroz o naponu-ovisne natrijeve kanale. Direktnim vezanjem, ili pak promjenom njihove fosforilacije, smanjuje se utok natrijevih iona u neurone, a posljedica je smanjeno otpuštanje glutamata i smanjena daljnja ekscitatorna neurotransmisija.

Unazad nekoliko godina, istraživanja su sve više usmjerena na nizvodna, kaskadna unutrastanična djelovanja, gdje valproat dijeli određene sličnosti s prethodno opisanim litijem. Kao i litij, valproat inhibira GSK-3, ali također može i ciljati mnoga druga mjesta u sustavu

kaskadnog prijenosa signala, a što doprinosi na genomskoj razini promjenama u transkripciji gena za proteine koji sudjeluju u održavanju neuroplastičnosti i neuroprotekciji (Hall i sur., 2002).

Valproat je lijek visokog stupnja vezanja na proteine plazme (87 - 95%), što rezultira niskim klirensom (6–20 ml/h/kg). Poznata su najmanje tri različita puta kojima valproat prolazi procese transformacije: glukoronidacija (u najvećoj mjeri),  $\beta$  - oksidacija i citokrom P450 posredovana oksidacija (Ghodke-Puranik i sur., 2013). Smatra se da postoji više od 20 metabolita valproata, od kojih se neki smatraju hepatotoksičnima ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Na početku se liječenja lijek postupno uvodi u terapiju, a preporučena početna doza je 750 mg dnevno. Doziranje od 20 mg/kg tjelesne težine također ulazi u okvire sigurne primjene. Čim je prije potrebno povećati dozu na najmanju terapijsku, a ona se kreće u rasponu od 1000 - 2000 mg valproata dnevno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Najčešće nuspojave koje se javljaju kod liječenja uključuju gastrointestinalne, neurološke i hematološke simptome. Neke od njih su: glavobolja, abdominalna bol, somnolencija, trombocitopenija, mučnina i povraćanje. Bitno je naglasiti kako se većina njih javlja na početku terapije, a intenzitet im se vremenom smanjuje uz odgovarajuću prilagodbu doze.

Liječenje valproatom može dovesti do daleko ozbiljnijih zdravstvenih stanja među kojima mnoga zahtijevaju hitnu intervenciju. Već prije spomenuta hepatotoksičnost, psihoze, suicidalnost, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza samo su neke od brojnih ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)).

Poseban je naglasak stavljen na korištenje valproata u ženskoj populaciji. Povezan je s neonatalnim poremećajima u obliku monoterapije i kombinaciji s drugim lijekovima ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Zbog sposobnosti prodiranja placentarne barijere i ulaska u fetalnu cirkulaciju, potencijalno mogu nastati teratogeni učinci, posebice defekti neuralne cijevi. Procjenjuje se da je rizik za isti veći oko 10 puta od opće populacije, a stope su procijenjene u rasponu od 1 do 2% (usporedno s 0,1 - 0,2 % unutar opće populacije). Valproat može utjecati na fetalni neurorazvoj i uzrokovati kognitivno oštećenje i probleme u ponašanju djece ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). U trudnoći je stoga, za liječenje BAP, korištenje valproata kontraindicirano.

Učinkovitost je valproata u akutnoj maničnoj fazi neupitna, kao i primjena u prevenciji ponovne pojave manije u duljem periodu. Djelovanje na depresiju nije toliko izraženo.

Jednako kao i kod litija, vrlo je važno pogoditi optimalnu dozu, onu koja će osigurati terapijski odgovor lijeka sa što manje nuspojava.

Nastavno na stabilizatore raspoloženja, sljedeći je lijek **karbamazepin**, antikonvulziv koji dijeli malo farmakoloških sličnosti s prethodno opisanim valproatom. Karbamazepin je prvi puta primijenjen 1960. godine kao terapija trigeminalne neuralgije, a par godina kasnije pokazano je kako ima učinak smanjena agresije kod nekih pacijenata. Uočava se podjednaka učinkovitost karbamazepina i valproata na maničnu fazu BAP, u terapiji do stabilizacije i održavanja eutimije (Stahl, 2017.)

Karbamazepin djeluje inhibirajući visokofrekventnu aktivaciju natrijevih kanala. U fiziološkim uvjetima, natrijevi kanali mogu se nalaziti u tri konformacije: stanju mirovanja (podražljivom stanju), otvorenom stanju (visokopropusnom za natrijeve ione) ili inaktivnom stanju (nepropusnom za natrijeve ione). Karbamazepin stabilizira kanale i produljuje vrijeme zadržavanja u inaktivnom stanju, čime ne utječe na amplitudu ili trajanje pojedinačnih akcijskih potencijala, već smanjuje sposobnost neurona da proizvodi nizove akcijskih potencijala visoke frekvencije (Gould i sur., 2002).

Apsorpcija je karbamazepina spora nakon oralne primjene, ali gotovo potpuna. Vršna se koncentracija lijeka u plazmi postiže tijekom 12 sati, a stanje dinamičke ravnoteže uspostavlja se u razdoblju od 1 - 2 tjedna. Karbamazepin se veže na proteine plazme s postotkom 70 – 80 %, a metabolizira se u jetri. Najvažniji je epoksidni put biotransformacije kojim nastaju 10,11-transdiol derivat i glukuronidi.  $T_{1/2}$  nakon jedne oralne doze iznosi oko 36 sati (www.halmed.hr).

Više je CYP izoformi uključeno u proces metabolizma karbamazepina u reakcijama prve faze metabolizma, a karbamazepin je i sam jaki induktor više CYP izoformi i transportera, a također inducira i svoj vlastiti metabolizam.

Pokazalo se da genske varijante CYP enzima i transportera lijeka mijenjaju razine lijeka i metabolita u plazmi, što rezultira potrebom za prilagodbu doze za pojedine skupine pacijenata koji su nositelji određenih genskih varijanti. Stoga, genske varijante ne samo da utječu na različito doziranje lijeka, već mogu potaknuti stvaranje kemijski reaktivnih i imunogenih metabolita. Prethodno spomenuti epoksid, a i ostali oblici arena imaju citotoksični učinak, a mogu formirati i antigene koji izazivaju reakcije preosjetljivosti. Postoji sve više dokaza o ulozi različitih HLA (engl. *human leukocyte antigen*) alela za previđanje rizika karbamazepinom induciranog *Stevens–Johnsonova sindroma* i toksičnu epidermalnu nekrolizu. (Yip i sur., 2021). Prepoznato je da je prisutnost *HLA-B\*1502* alela u pripadnika kineske i tajlandske populacije povezana s rizikom nastanka teških kožnih reakcija te se preporučuje, kada je god to moguće, izbjegavati liječenje pacijenata karbamazepinom ukoliko je genotipski potvrđen ovaj alel. *HLA-A\*3101* može biti rizik razvoja ozbiljnih reakcija

preosjetljivosti u europskoj i japanskoj populaciji. Probir bolesnika koji se već liječe karbamazepinom nije nužan, jer je rizik nastavka reakcija ograničen na prvih nekoliko mjeseci terapije ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Nuspojave se karbamazepina očituju supresijom koštane srži, stoga je vrlo važno praćenje krvnih stanica tijekom terapije. Također, prepoznate su lokalne alergijske reakcije kože, vrtoglavica, pospanost, mučnina i povraćanje ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Feniltriazinski derivat, **lamotrigin**, također je predstavnik stabilizatora raspoloženja iz skupine antiepileptika. Iako nije odobren za kratkotrajno liječenje epizoda promjena raspoloženja, lamotrigin je pokazao učinkovitost u akutnom djelovanju na bipolarnu depresiju, ali ne i na maniju.

Farmakodinamski gledano, lamotrigin blokira već prethodno spomenute o naponu-ovisne natrijeve kanale, što smanjuje oslobađanje glutamata iz presinaptičkog neurona. Zahvaljujući tome, prevenira se aktivacija presinaptičkih i postsinaptičkih glutamatnih receptora, indukcija povezanih unutarstaničnih reakcija i oslobađanje mnogih neurotransmitora. Dodatno, lamotrigin blokira i kalcijeve ionske kanale, točnije L i N tipove kalcijevih kanala u kortikalnim neuronima (Costa i Vale, 2023).

Kliničke studije pokazuju da lamotrigin ima minimalne negativne učinke na psihomotorne i kognitivne funkcije. Lamotrigin u dozi 200 mg/dan tijekom 4 tjedna čak je poboljšao funkciju pamćenja (trenutno i odgođeno vizualno pamćenje i odgođeno verbalno pamćenje) u zdravih mladih dobrovoljaca i starijih osoba s oštećenjem pamćenja u jednoj studiji, iako je psihomotorna brzina bila usporena (Goldsmith i sur., 2003). Ukoliko se koristi samostalno, početna doza iznosi 25 mg/dan, što se nakon 2-3 tjedna povećava na 50 mg. U konačnici, u 6. tjednu se terapije doza povećava do 200 mg/dne. Doze veće od 200 mg se ne preporučaju obzirom da nije pokazana veća učinkovitost (Gould i sur., 2002)).

Lamotrigin se, za razliku od litija, karbamazepina i valproata bolje podnosi. Profil nuspojava očituje se pojavom osipa (koji se može kontrolirati postupnom titracijom doze lijeka) te vrlo rijetkom pojavom *Steven Johnsonova sindroma*, odnosno toksične epidermalne nekrolize (Stahl, 2017).

Apsorpcija je lamotrigina brza, a vršna se koncentracija postiže nekoliko sati nakon primjene doze. Bioraspoloživost je gotovo potpuna, iznosi oko 98 %, a istovremeno uzimanje lijeka s hranom nema prevelikog utjecaja na parametre apsorpcije. Otprilike 55 - 68 % lijeka vezano je za proteine plazme. Lamotrigin se primarno metabolizira jetrom kroz proces glukuronidacije uz UDP - glukuronil transferaze (engl. *UDP-glucuronosyltransferase*, UGT),

točnije putem UGT1A4 i UGT2B7 podtipova. Specifičnost je navedenih enzimskih podtipova genetski polimorfizam što može rezultirati varijacijama u procesu eliminacije lijeka (Methaneethorn i Leelakanok, 2020).

Zaključno, lamotrigin se pokazao učinkovitom terapijskom opcijom održavanja eutimije, sa značajnom odgodom za medicinsku intervenciju u bilo kakvim hitnim promjenama raspoloženja. Dodatno, značajno odgađa vrijeme za intervencijom zbog depresivne epizode, ali pokazuje limitiranu učinkovitost u prevenciji kada je riječ o epizodama manije (Mufson, 2018).

#### 4.1.2. ANTIPSIHOTICI

Primarno razvijani za liječenje shizofrenije, ova velika skupina lijekova danas ima puno širu primjenu, te se koriste kao dodatna terapija kod teške endogene depresije, kod shizoafektivnog poremećaja, kao i kod brojnih drugih poremećaja uključujući terapijski rezistentna anksiozna stanja. Uz sve navedeno, antipsihotici svoje mjesto nalaze i u terapiji BAP-a.

Farmakološki gledano, lijekovi iz ove skupine imaju zasigurno najsloženije djelovanje od svih lijekova koji se koriste u području kliničke psihofarmakologije.

Manija je stanje u kojoj se nalaze elementi psihoze koja zahtjeva terapijsko djelovanje. Karakterizirana je tzv. pozitivnim simptomima, a oni uključuju agitaciju, sumanute ideje, halucinacije, distorziju i dezorganizirano ponašanje.

Najopćenitiji mehanizam djelovanja ovih lijekova zasniva se na antagonizmu  $D_2$  dopaminskih receptora i kroz nekoliko desetljeća jedini lijekovi za liječenje psihoza bili su  $D_2$  antagonisti. Danas postoji više kemijski različitih skupina lijekova čiji je mehanizam djelovanja proširen i, između ostalih, uključuje djelovanje i na serotoninski sustav. Opcije koje su dostupne karakterizirane su  $D_2$  antagonizmom kombiniranim s antagonizmom na  $5HT_{2A}$  tip receptora, zatim parcijalnim agonizmom na  $D_2$  kombinirano s parcijalnim agonizmom serotoninskih  $5HT_{1A}$  i antagonizmom  $5HT_{2A}$  receptora.

Tipični antipsihotici (prva generacija) prvenstveno dovode do blokade preko 80 %  $D_2$  receptora u različitim regijama mozga, s velikim afinitetom vezanja i sporom disocijacijom s receptora. Različite nuspojave povezane s motorikom (kao što su simptomi nalik Parkinsonovoj bolesti, odnosno ekstrapiramidni sindrom) javljaju se zbog blokade dopaminskih receptora u nigrostrijatalnom putu. Osim toga, blokadom  $D_2$  receptora na razini adenohipofize dolazi do porasta razine prolaktina u plazmi, odnosno hiperprolaktinemije. S



obzirom na neugodne nuspojave, ova skupina antipsihotika sve se manje propisuje i u primjeni su ih zamijenili lijekovi druge i treće generacije, odnosno atipični antipsihotici.

Farmakodinamski profil atipičnih antipsihotika je proširen te uključuje serotoninske receptore na kojima su antagonisti/ inverzni agonisti (Stahl, 2017). Smatra se da je to proširenje djelovanja na serotoninski sustav doprinijelo djelovanju na širi spektar simptoma bolesti te u konačnici dovelo do boljeg terapijskog odgovora praćenog i boljom podnošljivošću.

Činjenica da atipični antipsihotici imaju bolji profil sigurnosti (manji rizik od ekstrapiramidnog sindroma) vezano je uz blokadu 5HT<sub>2A</sub> tipa receptora. Serotonin bi kao prirodni ligand vezanjem osigurao stimulaciju glutamatnih korikalnih piramidalnih neurona, a što bi uzrokovalo blokadu nizvodnog otpuštanja dopamina u strijatumu i razvoj EPS-a. Blokodom 5HT<sub>2A</sub> je taj put zaustavljen (Stahl, 2017).

5HT<sub>1A</sub> postsinaptički receptori na neuronima u prefrontalnom korteksu ubrzavaju nizvodno otpuštanje dopamina u strijatumu. Serotonin oslobođen u ovim sinapsama ima potencijal vezanja na 5HT<sub>1A</sub> receptore, što uzrokuje inhibiciju glutamatnih neurona, izostaje aktivacija GABA-e te zbog toga dolazi do oslobađanja dopamina u strijatum.

S druge pak strane, učinak 5HT<sub>1A</sub> presinaptičkih receptora pridonosi povećanju razine dopamina u strijatumu. Ovaj je tip receptora smješten presinaptički na dendritima i tijelima neurona. Djelovanje serotonina na tu vrstu autoreceptora gasi kaskadu serotoninskih putova prema supstanciji nigri i strijatumu (Stahl, 2017).

Još je jedna karakteristika koja čini antipsihotik atipičnim, a tiče se također farmakodinamskog spektra. Naime, riječ je o D<sub>2</sub> parcijalnom agonizmu. Antipsihotici koji djeluju kao parcijalni agonisti imaju odliku stabilizacije dopaminske neurotransmisije između antagonizma i potpune stimulacije, odnosno agonizma. Intermedijarno djelovanje između dvije krajnosti nije farmakološki jednostavno kako se na prvu čini, s obzirom da svaki lijek iz ove skupine ima jedinstven farmakodinamski profil i afinitete vezanja za različite receptore (Stahl, 2017).

Smanjenim rizikom od EPS-a atipičnim antipsihoticima uvelike je otvoren put širem korištenju, no kao i kod tipičnih predstavnika, tako i kod atipičnih, nailazi se na određene rizike, kao što je kardiometabolički sindrom. Određeni lijekovi iz skupine, poput olanzapina, klopazina i kvetiapina mogu uzrokovati povećanje tjelesne težine, dislipidemiju, dijabetes tipa 2 i visoki krvni tlak što dodatno negativno utječe na kvalitetu života i adherenciju pacijenata prema terapiji, a povećava i rizik od komorbiditeta, kao i preuranjenih smrti zbog infarkta miokarda ili moždanog udara. Različite su meta analize potvrdile da je korištenje atipičnih

antipsihotika povezano s većim rizikom razvoja metaboličkog sindroma u usporedbi s tipičnima, a najgorima su se pokazali klopazin i olanzapin. Molekulski i stanični mehanizmi su kompleksni i uključuju gotovo sve organe važne za metabolizam, na središnjoj i perifernoj razini (Carli i sur., 2021).

**Klopazin**, iako nije odobren od strane FDA-a, bio je prvi atipični antipsihotik proučavan za liječenje akutne bipolarnе manije. Jedan je od psihofarmaka s najsloženijim mehanizmom djelovanja koji se konstantno nadopunjuje, a glavne su odlike blokada na razini 5HT<sub>2A</sub> i D<sub>4</sub> i D<sub>2</sub> receptora (Stahl, 2017).

**Olanzapin** je lijek koji postiže vrlo dobre rezultate (a najviše u kombinaciji s fluoksetinom o kojoj će biti nešto više riječi u kasnijem poglavlju) u terapiji BAP. Agitacija povezana s bipolarnom manijom, pomiješanom manijom te kao terapija održavanja indikacije su za primjenu olanzapina. Farmakodinamski profil uključuje, između ostalog, antagonizam na D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i 5HT<sub>2C</sub> tip receptora, slabiji antagonizam na  $\alpha_2$ . Što se oblika lijeka tiče, dostupan je u obliku oralne raspadljive tablete, kao akutna intramuskularna injekcija i kao dugodjelujući intramuskularni depo (Stahl, 2017). Aporpcija je olanzapina nakon oralne primjene dosta dobra te vršne koncentracije su u plazmi postignute unutar 5 do 8 sati. Metabolizira se u jetri procesima konjugacije i oksidacije, a glavna učinka lijeka potječe od samog olanzapina. Dnevna početna doza iznosi 15 mg kao monoterapija, ili 10 mg u kombiniranom liječenju, dok se za sprječavanje recidiva uzima u dozi od 10 mg dnevno ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Kao i kod ostalih atipičnih antipsihotika, primijećeni su simptomi metaboličkog sindroma te su najznačajnije nuspojave: porast tjelesne težine, dijabetes, povećane razine lipida, sedacija i somnolencija (Falsetti, 1999).

**Kvetiapin** je lijek koji je odobren za liječenje bipolarnе manije i depresije i održavanje terapije bipolarnog poremećaja. Njegova proširena farmakodinamika čini ga lijekom izbora za kombinaciju s antidepresivima iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (i noradrenalina), čime se postiže sinergističko djelovanje. Uz to, antagonizam na 5HT<sub>2A</sub>, D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>, te adrenergičkim  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  receptorima (ima vrlo povoljne učinke na patofiziološki kompleksna stanja kao što je BAP (Suttajit i sur., 2014).

Uobičajena početna doza liječenja manije i kao terapije održavanja kreće se u rasponu 400 - 800 mg na dan, a za depresiju iznosi 300 mg (Muneer, 2015).

Kvetiapin se nakon oralne primjene opsežno metabolizira u jetri. Također, sam lijek i njegovi metaboliti pokazali su se slabijim inhibitornima CYP enzimskog sustava. Posebnu je pažnju potrebno obratiti na nuspojave razvoja hiperglikemije i/ili dijabetesa (egzacerbacija

postojećeg ili novog oboljenja), porasta tjelesne težine i povećanje lipidnih parametara ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Lijek **aripiprazol** pokazuje učinkovitost u liječenju psihoza općenito, a koristi se za liječenje bipolarnu manije kao i bipolarnu depresiju (za što nije odobren, ali je u upotrebi). Parcijalni agonizam na D<sub>2</sub> receptore osigurava nisku incidenciju motornih nuspojava, a činjenica učinkovitosti u liječenju depresije pripisuje se potentnom djelovanju na 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2C</sub> receptore (Stahl, 2017).

Bioraspoloživost lijeka iznosi oko 87 %, a koncentracijski pik postiže se 3 - 5 sati nakon oralne primjene. Metabolizam aripiprazola odvija se putem CYP enzima, točnije CYP2D6 i CYP3A4, ali za aripiprazol nije pokazano da utječe na metaboličku aktivnost tih enzima, što ga čini dobrim izborom u politerapiji (Muneer, 2015).

Preporučena je početna doza 15 mg, a može se povećati na najviše 30 mg dnevno, što vrijedi u okviru monoterapije ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Dodatan je oprez stavljen na korištenju lijeka kod kardiovaskularnih bolesnika, onih s anamnezom produljenog QT intervala, a potrebno je pratiti eventualne metaboličke nuspojave te reagirati na vrijeme ukoliko do njih dođe ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Zanimljivo je da aripiprazol, za razliku od većine predstavnika atipičnih antipsihotika, ima mali do nikakav rizik povećanja tjelesne mase (Stahl, 2017).

FDA je za liječenje akutne i održavanje kroničnih epizoda manije i miješanih epizoda odobrila i **asenapin**. Mehanizam djelovanja je vrlo kompleksan te uključuje sve prethodno spomenute receptorske mete. Na većinu receptora (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>7</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> i D<sub>1</sub>,  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  i H<sub>1</sub> receptore histamina) asenapin djeluje antagonistički, dok se smatra da posjeduje parcijalno agonističku aktivnost na 5HT<sub>1A</sub> tip receptora ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Asenapin je dostupan u obliku sublingvalnih tableta u dozi od 5 ili 10 mg (Vieta, Montes, 2018) čija je apsorpcija vrlo brza, a bioraspoloživost tako primijenjenog lijeka iznosi oko 35 % (kod oralne primjene manja je od 2 %). Treba uzeti u obzir da konzumacija vode nekoliko minuta nakon uzimanja lijeka smanjuje izloženost lijeku, stoga se savjetuje izbjegavati hranu i piće najmanje 10 minuta nakon primjene lijeka. Asenapin se primarno metabolizira glukuronidacijom i oksidacijom posredovanom CYP enzimima (McIntyre, 2011).

Može uzrokovati ortostatsku hipotenziju osobito u početnim fazama liječenja zbog antagonizma na  $\alpha_1$  receptore. Nije indiciran za stariju populaciju s demencijom koja se liječi antipsihoticima zbog povećanog rizika od smrti. Kao i kod ostalih antipsihotika, kod liječenja

asenapinom, prijavljen je neuroleptički maligni sindrom što zahtijeva trenutni prekid primjene lijeka (www.ema.europa.eu).

Obzirom da se radi o atipičnom antipsihotiku, postoji rizik razvoja metaboličkih nuspojava. Ipak, potvrđeno je kako asenapin ima manji rizik za njihov razvoj u odnosu na olanzapin. Također, pokazano je kako poboljšava kvalitetu života i reducira troškove zbog manje potrebe za akutnim hospitalizacijama. U usporedbi s ostalim antipsihoticima, pokazao je veću učinkovitost liječenja akutne manije (Stahl, 2017).

#### **4.2. KOMBINACIJE LIJEKOVA U TERAPIJI, IZAZOVI I PRISTUP LIJEČENJU**

Obzirom na relativno mali broj pacijenata koji terapijski odgovor postižu isključivo monoterapijom, više je pravilo nego iznimka liječenje BAP-a kombinacijom lijekova (Stahl, 2017). Važno je naglasiti kako nije svejedno liječi li se akutna faza poremećaja ili se radi o terapiji održavanja, s obzirom na promjene u kombinaciji lijekova za svako od navedenog stanja. Ciljevi su liječenja akutne faze kontrola potencijalno opasnih situacija (agresije, suicidalnosti...), stabilizacija raspoloženja i smanjenje rizika od relapsa bolesti.

Iako na terapiji stabilizatorima raspoloženja (litijem ili valproatom), polovica pacijenata doživi recidiv bolesti unutar 1-2 godine te uz to zadržavaju simptome tijekom „stabilnih“ intervala. Još je veći problem dug period do postizanja kliničkog odgovora na primijenjenu terapiju. Iz tog je razloga primjena atipičnih antipsihotika ili rjeđe tipičnih, uz postojeću terapiju stabilizatorom raspoloženja, prva linija liječenja akutne manije. Podaci pokazuju da se vrlo teško postiže brza klinička remisija samo s primjenom litija ili valproata. Za slučaj terapijski rezistentne bolesti u drugoj/trećoj liniji dodaje se klozapin (Carli i sur., 2023).

Pregled terapijskih opcija za akutnu maniju i terapiju održavanja prikazan je u Tablici 1 i Tablici 2.

Tablica 1. Terapijske linije liječenja akutne manije bipolarno afektivnog poremećaja. (Carli i sur., 2023)		
LINIJA LIJEČENJA	LIJEK/KOMBINACIJA LIJEKOVA	UPOTREBA I UČINAK
1.	litij	tipični BAP (I/II) antisuicidalni i neuroprotektivni učinak
	valproat	atipična stanja i cikličke izmjene
	litij/valproat + atipični antipsihotik*	psihotična + miješana stanja
	litij/valproat + haloperidol**	izrazito psihotična stanja
2.	litij + valproat***	BAP + poremećaj alkoholizma i anksioznost
	litij/valproat + atipični antipsihotik*	psihotična i miješana stanja*
	litij/valproat + klozapin****	terapijski rezistentan BAP, antisuicidalan i antiagresivan učinak

\* Atipični antipsihotik koristi se kao 1. linija ili 2. u obliku adjunktivne terapije.

\*\* Tipični antipsihotik haloperidol koristi se za najteže slučajeve s psihotičnim značajkama.

\*\*\* Kombinacija litija i valproata je 2. linija liječenja BAP-a s anksioznosti i poremećajem alkoholizma.

\*\*\*\* Klozapin se preporučuje kao 2. ili 3. linija liječenja za rezistentne oblike bipolarnog poremećaja.

Terapija održavanja različitih vrsta BAP-a temelji se na preporuci upotrebe stabilizatora raspoloženja (litija ili valproata) kao prve linije. Slično kao i u maniji, ukoliko sami nisu dovoljni, koriste se atipični antipsihotici koji se biraju s obzirom na specifična stanja pojedinog bolesnika. U trećoj se liniji uvodi prethodno spomenuti klozapin uz litij/valproat kao osnovnu terapiju (Carli i sur., 2023).

Tablica 2. Terapijske linije održavanja bipolarno afektivnog poremećaja. (Carli i sur., 2023)		
LINIJA LIJEČENJA	LIJEK/KOMBINACIJA LIJEKOVA	UPOTREBA/UČINAK
1.	litij	tipični BAP (I/II) antisuicidalni i neuroprotektivni učinak
	valproat	atipična stanja i cikličke izmjene
2.	litij/valproat + kvetiapin*	BAP + anksioznost BAP + psihotične značajke
	litij/valproat + aripiprazol*	BAP + psihotične značajke
	litij + valproat**	BAP + poremećaj alkoholizma BAP + anksioznost
3.	litij/valproat + atipični antipsihotik***	BAP + psihotične značajke
	litij/valproat + klozapin****	terapijski rezistentan BAP, antisuicidalan i antiagresivan učinak

\* Kvetiapin i aripiprazol su preporučeni kao 2. linija terapije zbog sigurnosti i bolje podnošljivosti u odnosu na ostale atipične antipsihotike.

\*\* Kombinacija litija i valproata je opcija 2. linije liječenja kod pacijenata s poremećajem alkoholizma i anksioznosti.

\*\*\* Zbog povećanog rizika od razvoja ozbiljnijih nuspojava (ponajviše kod dugotrajnijeg korištenja) jači se antipsihotici poput risperidona ili olanzapina uvode kao treća linija liječenja.

\*\*\*\* Klozapin se uvodi kao treća linija za rezistentne oblike poremećaja.

Ukoliko se radi o protokolu za liječenje depresivnog stanja, terapija koja je temeljena na praktičnoj upotrebi i pozitivnim ishodom liječenja sastoji se od lamotrigina i atipičnih antipsihotika (Stahl, 2017).

### 4.3. ANTIDEPRESIVI U LIJEČENJU BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA

Antidepresivi su, općenito gledajući, jedna od najbrojnijih skupina lijekova. Primarna im je indikacija liječenje unipolarne depresije, no vrlo se često propisuju izvan indikacije (engl. *off-label*), što je slučaj i za BAP (Jefsen i sur., 2023).

Činjenica da pacijenti liječeni po smjernicama provedu i do tri puta više dana u fazi depresije, nego u maniji, otvara mnoga pitanja i rasprave u vidu opravdanosti korištenja antidepresiva (Levenberg i Corder, 2022).

Dokazi da su učinkoviti u liječenju bipolarne depresije su prilično slabi, a činjenica kako mogu potaknuti afektivnu promjenu i destabilizaciju raspoloženja predstavlja dodatan problem za razmatranje. Ipak, bez odgovarajućih kontroliranih studija, vrlo je teško dokazati akutno prebacivanje u maniju korištenjem antidepresiva i zbog samog prirodnog tijeka bolesti, tj. izmjene stanja (Gitlin, 2018).

Aktualne su različite smjernice koje predlažu hodogram liječenja bipolarne depresije, a razlike u odabiru pojedinih lijekova (i njihovih kombinacija) proizlaze iz korištenih pristupa u izradi smjernica - bilo da se oslanjanju na konsenzus stručnjaka, odnosno rezultate pojedinih meta - analiza. Prema Korejskom projektu algoritma lijekova za BAP (engl. *Korean Medication Algorithm Project for Bipolar disorder*, KMAP-BP), antidepresivi se mogu dodati antipsihoticima ili stabilizatorima raspoloženja kao 2. ili 3. linija liječenja bipolarne depresije, miješanih stanja i kao terapija održavanja. Također, Britansko psihofarmakološko društvo (engl. *British Association for Psychopharmacology*) preporučuje uvođenje antidepresiva u 2. i 3. liniji liječenja bipolarne depresije, odnosno kod miješanih stanja (Park i sur., 2024).

Zaključno, uloga antidepresiva u liječenju bipolarne depresije i dalje je tema od velike kliničke važnosti, češće temeljena na individualnim stavovima, no dovođena u pitanje zbog nedostatka dovoljnog broja konkretnih podataka iz kliničkih studija (Gitlin, 2018).

#### 4.4. POTENCIJALNE NOVE METE I LIJEKOVI U FAZAMA RAZVOJA

Trenutne terapijske mogućnosti liječenja BAP-a u upotrebi su godinama te su sve aktualnije teme vezane uz njihovu nedovoljnu učinkovitost, odgođen početak djelovanja i značajne nuspojave. Nova su istraživanja stavila u fokus glutamatergični i kolinergički sustav te lijekove koji svoje učinke ostvaruju modulacijom upravo tih neurotransmitorskih sustava.

**Esketamin**, odnosno S (+) enantiomer ketamina je odobren 2019. god. od strane FDA i EMA za liječenje rezistentne depresije (Levenberg i Corder, 2022).

Ovaj se lijek svojom specifičnom farmakodinamikom razlikuje od klasičnih antidepresiva. Njegova primarne meta su NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamatni receptori. To je ionotropni receptor, odnosno ligandom reguliran ionski kanal. Agonisti ovog receptora otvorit će ionski kanal za katione (kalcijeve i natrijeve ione) do najvišeg stupnja otvorenosti, čime dolazi do brze promjene ekscitacijskog postsinaptičkog potencijala i nastanka akcijskog potencijala koji se širi duž neurona. Esketamin je nekompetitivni antagonist NMDA receptora na inhibitornom GABA interneuronu. Antagonizmom NMDA tipa receptora dolazi do inhibicije inhibicijskog djelovanja (dezinhibicije) GABA-e na glutamatni neuron te posljedično povećanog lučenja glutamata iz presinaptičkog neurona u sinaptičku pukotinu. Posljedica je toga stimulacija AMPA receptora (receptor za  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsku kiselinu) i pojačana neurotrofna signalizacija (ponajviše preko faktora rasta moždanog porijekla, BDNF), što pridonosi obnovi sinaptičke funkcije onog dijela mozga koji sudjeluje u regulaciji raspoloženja i emocionalnog ponašanja ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Podaci koji upućuju na korištenje esketamina u liječenju bipolarne depresije prilično su ograničeni. U meta-analizi 14 randomiziranih kliničkih istraživanja u kojima su pacijenti dobivali ketamin ili „neketaminski“ antagonist NMDA receptora, ketamin je u početku reducirao simptome bipolarne depresije u odnosu na placebo, ali je izgubio superiornost 10-12 dana nakon primjene. Među česte nuspojave ketamina i esketamina spadaju vrtoglavica, osjećaj disocijacije koji slabi s vremenom, mučnina i povraćanje. Esketamin nosi manji rizik razvoja nuspojava i pristupačniji je lijek zbog intranazalne primjene što ga čini jednostavnim za korištenje kod pacijenata. Prednost ovih lijekova u odnosu na ostale regulatore raspoloženja je u brzom nastupu djelovanja nakon primjene. Predstavljaju dobru osnovu za razvoj lijekova slične farmakodinamike, sa sličnom učinkovitošću, ali boljim profilom podnošljivosti (Levenberg i Corder, 2022).

Sljedeći lijek s djelovanjem na glutamatni sustav je **riluzol**. Iako je točan mehanizam djelovanja lijeka još uvijek nerazjašnjen, smatra se da blokira o naponu-ovisne natrijeve kanale. Nadalje, blokira oslobađanje glutamata i pojačava njegovu ponovnu pohranu. In vivo,



riluzol je pokazao neuroprotektivan, antikonvulzivni i sedativni učinak (Blyufer i sur., 2021). Lijek je nekompetitivni NMDA antagonist te ga je FDA odobrila za liječenje amiotrofične lateralne skleroze, bolesti koja je karakterizirana odumiranjem neurona što rezultira slabošću mišića ( www.halmed.hr ). Mehanizam koji povezuje riluzol i BAP najvjerojatnije se veže za stimulaciju BDNF-a, koji djeluje neuroprotektivno, a također se vjeruje da ispoljava i antidepresivne učinke nalik ketaminu. Otvoreno ispitivanje u trajanju od 6 tjedana pokazalo je kako riluzol u dozi od 100-200 mg/dne vrlo brzo povećava odnos glutamina/ glutamata u mozgu, za što se čini da je povezano s antidepresivnim učinkom i poticanjem neuroplastičnosti. Nadalje, ispitivanjem je također pokazano da se kombinacijska terapija litija i riluzola dobro podnosi te da je učinkovita (da Costa i sur., 2018).

**Memantin** je selektivni nekompetitivni antagonist NMDA te pokazuje slične učinke kao gore spomenuti lijekovi. Odobren je za liječenje Alzheimerove bolesti. U trogodišnjoj studiji u kojoj je bilo uključeno 30 pacijenata terapijski rezistentnih na liječenje bipolarnog poremećaja, memantin u dozi od 20-30 mg/dne pridonio je dodatnom dugoročnom učinku prevencije i poboljšao simptome depresije, dok u kombinaciji s lamotriginom i valproatom nisu postignuti superiorniji učinci (da Costa i sur., 2018).

Teško je konkretno govoriti o primjeni ketamina i ostalih glutamatnih lijekova u liječenju BAP, a to potvrđuje i Cochrane studija u kojoj su ispitivani ketamin, memantin, citidin, N-acetilcistein i riluzol. Svi ispitanici, s primarnom dijagnozom BAP-a, nalazili su se u fazi akutne depresivne epizode. Od svih lijekova, jedino je ketamin pokazao veću učinkovitost, ali ne i dugotrajnu u odnosu na placebo u akutnoj fazi. Nije bilo dovoljno dostupnih dokaza za donošenje bilo kakvih pouzdanih zaključaka o učinkovitosti preostalih lijekova uključenih u ispitivanje (Dean i sur., 2021).

Sve je više dokaza koji ističu modulaciju kolinergičkog sustava kao strategiju za kontrolu epizoda promjena raspoloženja. Brojna su randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazala kako intravenski primijenjen antikolinergik **skopolamin (ili hioscin)**, tj. antagonist postganglijskih muskarinskih receptora ostvaruje brzi antidepresivni učinak kod unipolarne depresije (McCaffrey i sur., 2021). U jednoj dvostruko slijepoj studiji koja je uključivala 9 unipolarnih i 9 bipolarno depresivnih pacijenata primijenjen je skopolamin u dozi od 4 µg/kg tjelesne težine. Pokazano je značajno smanjenje simptoma depresije i anksioznosti unutar 72 sata, s trajanjem i do 2 tjedna od primjene skopolamina (Furey i Zarate, 2013).

S obzirom na pojedinačne slučajeve opisane u literaturi o mogućem djelovanju i kod bipolarnog poremećaja, trenutno je u tijeku randomizirana dvostruko-slijepa klinička studija (faza IIb) u kojoj se ispituje djelovanje i.v. skopolamina na depresivnu epizodu kod pacijenata s BAP, a rezultati se očekuju tijekom 2024. godine (Miravalles i sur., 2022).

U velikog broja pacijenata s bipolarnim poremećajem javlja se poremećaj cirkadijalnog ritma, problemi sa spavanjem, odnosno promjene ritma spavanje-budnost, kao i promjene na razini „clock“ gena, sa značajno nižom razinom serumskog melatonina. U kliničkom tijeku BAP, čini se da disfunkcija cirkadijalnog ritma može biti okidač prve epizode, ali i relapsa (Takaeshu i sur., 2023).

Premda su provedene randomizirane kliničke studije s agonistom melatoninskih receptora **ramelteonom**, one nisu pokazale njegovu učinkovitost u održavanju eutimije, odnosno sprječavanju relapsa epizoda BAP (Mahableshwarkar i sur., 2017).

Ramelteon je pokazao kako su stope relapsa manije/hipomanije slične kao i kod placeba, dok se pokazao superiornijim u odnosu na placebo u prevenciji relapsa depresije. No, bitno je za naglasiti kako su navedeni podaci upitni te se ne bi smjelo na njih oslanjati obzirom da je bila ispitivana manja skupina ispitanika u vrlo kratkome vremenu (Kishi i sur., 2019).

Bez obzira na kontradiktorne rezultate kliničkih studija, uključenost disfunkcije cirkadijalnog ritma u složenu patofiziologiju BAP je neupitna, ali su potrebna daljnja istraživanja kako bi se dodatno rasvijetlili molekularni mehanizmi povezanosti (dis)regulacije cirkadijalnog ritma i neurobiološke podloge BAP-a te utvrdile nove terapijske mogućnosti.

Kao zlatni standard terapije BAP-a koristi se već prethodno spomenuti litij. Jedan od mehanizama uključuje inhibiciju enzima inozitol monofosfataze (IMP) čime se prekida inozitolni ciklus te postižu učinci detaljnije opisani ranije u tekstu. Molekula **ebesen** postiže farmakodinamske učinke inhibicije IMP s većom IC<sub>50</sub> vrijednosti (1,5 μM) od one litija (0,8 mM). Na molekularnoj osnovi, ebesen je pokazao učinak na serotoninsku neurotransmisiju. Slično kao i litij, ebesen povećava sintezu i razinu ekstracelularnog serotonina, a smanjuje se i osjetljivost postsinaptičkih 5-HT<sub>2A</sub> receptora.

Test prikladnosti i učinkovitosti ebesele, kao jedne od potencijalnih terapijskih mogućnosti, potkrijepljen je rezultatima studije Ramli i suradnika iz 2022. godine. Ebesen je ispitivan u kliničkoj fazi 2A (s ukupno 68 pacijenata), gdje je u dozi od 600 mg dva puta dnevno kroz 3 tjedna, bio dodan već postojećoj terapiji. Rezultati su pokazali da je ebesen brojčano, ali ne i statistički bio superiorniji od placeba u vidu poboljšanja tijekom liječenja. Njegovom primjenom temeljnoj terapiji mogu se poboljšati ishodi u prevenciji suicida kod pacijenata s

poremećajima raspoloženja, kao smanjiti impulzivno ponašanje u drugim važnim patološkim stanjima (Ramli i sur., 2022).

Purinergični sustav predstavlja još jedno područje u istraživanju farmakoterapijskih opcija BAP-a. Iako je vrlo malo istraženo, pronalaze se rezultati pojedinih studija koji daju dosta obećavajuće rezultate.

Adenozin trifosfat (ATP) molekula u stanicama prijeko je potrebna za proizvodnju energije, kao i za mnoge unutarstanične procese. Ekstracelularni ATP djeluje na dva tipa receptora: P2X koji je ionotropni i P2Y koji je spregnut s G – proteinom. Nalaze se na membranama neurona, astrocita, migroglije i oligodendrocita. U mozgu, većina se navedenih receptora nalazi u hipokampusu gdje reguliraju otpuštanje glutamata.

ATP prolazi kroz niz reakcija biotransformacije do konačne pretvorbe u adenozin i mokraćnu kiselinu.

ATP kao takav se primarno veže za P2X7 tip receptora, aktivira ga te pokreće niz reakcija koje su povezane s neurodegenerativnim procesima, neuroupalom, a moguće da doprinosi i kompleksnoj neurobiološkoj pozadini povezanoj s BAP. Stoga se čini da bi antagonizam P2X7 receptora mogao biti obećavajuća terapijska opcija (Gonçalves i sur., 2022).

Za razliku od ATP-a, adenozin je povoljnija molekula koja svoje učinke ostvaruje putem adenozijskih (P1) receptora, koji su klasificirani u 4 skupine: A<sub>1</sub>R, A<sub>2A</sub>R, A<sub>2B</sub>R i A<sub>3</sub>R, metabotropni su i spregnuti s G- proteinom. Neuroprotektivni učinci u SŽS-u ostvaruju se putem aktivacije A<sub>1</sub>R tipa receptora, odnosno antagonizmom na A<sub>2A</sub>R. Ovi tipovi receptora imaju tendenciju udruživanja s dopaminskim receptorima. Tako, npr. A<sub>2A</sub>R i D<sub>2</sub> formiraju heterodimer koji regulira dopaminsku kortikostrijatalnu neurotransmisiju.

Adenozi preko svojih receptora modulira aktivnost glutamatnog i dopaminskog sustava, a prepoznato je da patološka adenozijska signalizacija postaje relevantnom za patofiziologiju BAP (Hirota i Kishi, 2013).

Krajnja molekula metabolizma ATP-a, mokraćna kiselina (UA), povezuje se s negativnim učincima na simptome BAP-a. Dosadašnja istraživanja pokazuju kako je razina mokraćne kiseline povećana u krvi oboljelih za vrijeme manije, depresije, ali i remisije bolesti (Lu i sur., 2021). Hiperuricemija odražava se na abnormalnu izmjenu purina s posljedično smanjenom razinom adenozina, zbog čega se sniženje razine urata čini kao jedna od korisnih pomoćnih terapijskih strategija.

**Alopurinol** snižava koncentraciju urata tako što inhibira metabolizam purina, točnije enzim ksantin oksidazu. Primjenjuje se kod hiperuricemije različite etiologije. S obzirom na različite

rezultate u kliničkim studijama primjene alopurinola kod BAP, provedena je meta-analiza koja je uključila pet studija u kojima je alopurinol korišten kao dodatna terapija kod pacijenata s BAP tijekom manije. Zaključak meta-analize je da primjena alopurinola doprinosi poboljšanju u maničnim simptomima (Chen i sur., 2018).

Uz alopurinol, u istraživanje je uključen i **dipiridamol**, izvorni antitrombotik s prilično kompleksnim mehanizmom djelovanja koji uključuje i inhibiciju ponovne pohrane adenoзина u stanicu.

Jedna je randomizirana placebom kontrolirana studija usporedbe alopurinola i dipiridamola kao dodatne terapije litiju tijekom 4 tjedna pokazala da alopurinol u dozi od 600 mg/dne poboljšava simptome manije u usporedbi s dipiridamolom i placebom, s očekivanim nižim plazmatskim koncentracijama urata (Gonçalves i sur., 2022).

Sve gore navedene strategije razvoja farmaceutika koje ističu važnost purinergičkog sustava u patofiziologiji BAP još uvijek su u fazi istraživanja. Životinjski modeli BAP u studijama vrlo teško mogu oponašati procese koji se zbivaju u ljudskoj populaciji na kognitivnoj, psihosocijalnoj i emocionalnoj razini. Uzimajući u obzir navedena ograničenja, izazovi budućih istraživanja odnose se na bolje planiranje dizajna kliničkih studija s većim skupinama ispitanika, zatim robusnije i klinički orijentirane pretkliničke studije s većim translacijskim potencijalom, kao i identifikaciju potencijalnih specifičnih biomarkera bolesti.

#### **4.5. PSIHOSOCIJALNE ADJUNKTIVNE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI**

Prethodno su opisani izazovi liječenja BAP i odabiranja farmakoterapijskih opcija, posebice zbog kliničke različitosti u prezentaciji simptoma, trajanju pojedine epizode, te trajanju eutimije, tijekom koje se također preporuča liječenje s ciljem prevencije relapsa nove epizode. Psihosocijalne terapije, uz farmakoterapiju, su preporučene u mnogim smjernicama kako u akutnoj, tako i u fazi održavanja kako bi se smanjila učestalost relapsa akutne manije ili depresije (Chatterton i sur., 2018). Konkretno, u depresivnoj fazi blažeg ili jačeg intenziteta psihoterapija pokazuje dobre rezultate u prevenciji prijelaza u maničnu fazu.

U ovom je području vrlo bitno naglasiti da za kvalitetnu terapiju nisu dovoljne samo farmakološke mjere, nego i resocijalizacija, povećanje općih sposobnosti te mogućnost za samostalnim životom i radom oboljelih (Štrkalj- Ivezić, 2008).

Kognitivno–bihevioralna terapija (KBT) zauzima jedinstveno mjesto među psihosocijalnim intervencijama s mnogim prednostima, uključujući činjenicu da ju je moguće prilagoditi pojedincu i njegovim potrebama.

Upotreba KBT značajno pridonosi procesu liječenja, i to na razini:

- 1.) olakšavanja simptomi bolesti,
- 2.) osiguravanja bolje adherencije prema farmakoterapiji,
- 3.) prepoznavanja ranih znakova pojave epizoda i njihova prevencija,
- 4.) liječenja komorbiditetnih stanja (Özdel i sur., 2021).

KBT se provodi kao psihoedukacija, a uključuje protokol od prosječno 20-ak seansi. Razina je dokaza za KBT kod BAP niža u odnosu na unipolarnu depresiju i psihotične poremećaje. Ipak, preporuka je uvesti KBT kao drugu liniju, odnosno kao dodatak farmakološkoj terapiji za gotovo sva stanja, ali isključujući akutnu maniju. U meta – analizi koja je uključivala 19 randomiziranih kontrolnih studija i 1384 pacijenata, zabilježen je porast kvalitete psihološkog i socijalnog aspekta života (Chiang i sur., 2017).

Svaka je KBT sačinjena od četiri koraka, a uključuju: procjenu, psihoedukaciju, intervenciju i prevenciju relapsa. Svaki se od navedenih koraka sastoji od niza protokola koji su pokazali pozitivan ishod u liječenju.

Procjena predstavlja prvi korak gdje pacijent ima osiguran individualni razgovor u kojem dobiva informacije o svojoj bolesti te ju stavlja u vlastiti i društveni kontekst. Naglasak je stavljen na prikupljanju pojedinih iskustava pacijenata i događaja u prošlosti koji mogu pomoći u terapijskom smislu. Procjena se sastoji od uspostave dijagnoze, prosudbe profila simptoma i težine stanja (Özdel i sur., 2021).

Psihoedukacija je individualni ili grupni postupak koji uključuje izmjenu informacija između pacijenta (ili člana obitelji) i terapeuta. Ona uključuje objašnjenje simptoma bolesti, njezine bipolarnu prirodu i davanje općih informacija o etiologiji. U radu terapeuta, predlaže se provođenje motivacijskog razgovora kako bi se pacijenta motiviralo za ustrajanje u liječenju, te probudilo vjerovanje u oporavak (Štrkalj- Ivezić, 2008).

Korak intervencije dijeli se pak na bihevioralnu i kognitivnu intervenciju i intervenciju prevencije relapsa. Bazična je metoda praćenja raspoloženja tzv. „*mood monitoring*“ koji osigurava da su pacijenti svjesni promjena svojeg raspoloženja. U principu provodi se na način tabličnog bilježenja koji uz promjene raspoloženje uključuje i druge podatke od interesa, npr. vrijeme i trajanje sna, uzimanje lijekova, itd.

Faza prevencije relapsa čini vrhunac naučenih i stečenih vještina kontrole i praćenja bolesti od strane pacijenta i terapeuta. Preporuka je predložiti korake na način predviđanja mogućeg ponašanja u budućnosti te učinkovitih mjera za postupanje u istima. Također, pokazalo se učinkovitim raščlaniti potencijalne situacije na one koje zahtijevaju pomoć bližnjih, kao i one od kojih pacijent ima više koristi ukoliko ih rješava samostalno (Özdel i sur., 2021).

## 5. ZAKLJUČCI

- Bipolarno afektivni poremećaj predstavlja vrlo ozbiljno kronično psihičko stanje karakterizirano izmjenama faza manije i depresije, sa značajnim negativnim utjecajem na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života pojedinca.
- Premda je uzrok bipolarnog poremećaja nedovoljno jasan, smatra se da značajnu ulogu ima genska predispozicija, tj. prisutnost poremećaja u obiteljskoj anamnezi najjači je faktor rizika razvoja kod pojedinca.
- Zbog kompleksne kliničke slike i preklapanja simptoma s drugim bolestima središnjeg živčanog sustava, posebice s unipolarnom depresijom, BAP se često pogrešno i prekasno dijagnosticira. Time se odgađa liječenje i nepovoljno djeluje na ishod same bolesti.
- S obzirom na još uvijek nedovoljno jasnu etiologiju i patofiziologiju, izazov je odrediti optimalnu terapiju, koja bi trebala biti prilagođena karakteristikama bolesti, kao i osobinama svakog pojedinog pacijenta. Svaki je slučaj jedinstven i zahtijeva individualizirani pristup u vidu farmakoterapije i psihoterapije.
- Stabilizatori raspoloženja, lijekovi korišteni u akutnoj fazi i kao dio terapije održavanja, predstavljaju bazu liječenja, pri čemu je litij jedini lijek koji se može koristiti u svakoj fazi bolesti, za razliku od stabilizatora iz skupine antiepileptika (valproat, lamotrigin). Uz njih, primjenjuju se i atipični antipsihotici kao dodatna terapija.
- Kombinajski pristup liječenju podrazumijeva upotrebu više lijekova koji se djelovanjem nadopunjuju. Terapija je prema smjernicama podijeljena na linije liječenja, posebno konstruirane za akutno liječenje i terapiju održavanja.
- Litij čini zlatni standard liječenja. Propisuje se u akutnoj fazi poremećaja, jednako kao i terapiji održavanja. Lijek je specifične farmakodinamike, s brojnim metama unutar stanica čiju aktivnost modulira mijenjajući tako signalne kaskadne reakcije i potičući neuralnu plastičnost. Međutim, uska terapijska širina, te brojne nuspojave i nefrotoksičnost čine ga izazovnim za primjenu.
- Ograničenja su u trenutno dostupnim mogućnostima liječenja brojna, što potiče na razmišljanje o razvoju novih, povoljnijih terapijskih opcija. Obećavajuće rezultate postižu lijekovi s djelovanjem na kolinergički, glutamatni, purinergički i melatoniniski sustav.
- Psihoterapija, kao pomoćna terapija, omogućuje pacijentu upoznavanje s vlastitom bolesti, osigurava stvaranje zdravih navika kontrole pojedinih stanja te u konačnici čini liječenje kvalitetnijim i za pacijenta prihvatljivijim.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

**AAP** - atipični antipsihotik

**ACE** - angiotenzin konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*)

**ADHD** - poremećaj deficita pažnje i hiperaktivnosti (engl. *attention - deficit hyperactivity disorder*)

**AMPAR** - receptor za  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionsku kiselinu (engl.  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*)

**ATP** - adenozin trifosfat (engl. *adenosine triphosphate*)

**BAP** - bipolarno afektivni poremećaj

**BAP-I** - bipolarno afektivni poremećaj tipa 1

**BAP-II** - bipolarno afektivni poremećaj tipa 2

**BDNF** - moždani neurotrofni čimbenik (engl. *brain-derived neurotrophic factor*)

**CYP** - citokrom P-450 (engl. *cytochrome P450*)

**DSM-V** - dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izdanje (engl. *diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5. ed.*)

**EKG** - elektrokardiogram

**EPS** - ekstrapiramidalni simptomi

**FDA** - Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and drug administration*)

**GABA** - gama - aminomaslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*)

**GSK3** - glikogen sintaza kinaze 3 (engl. *glycogen synthase kinase 3*)

**HALMED** - Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

**HCL-32** - upitnik za samoprocjenu hipomanije (engl. *hypomania checklist*)

**HLA** - humani leukocitni antigen (engl. *human leukocyte antigen*)

**IC50** - polovica maksimalne inhibitorne koncentracije (engl. *half maximal inhibitory concentration*)

**IMP** - inozitol monofosfataza (engl. *inositol monophosphatase*)

**IP** - inozitol monofosfat (engl. *inositol monophosphate*)

**IP3** - inozitol trifosfat (engl. *inositol trisphosphate*)

**i.v.** - intravenski

**KBT** - kognitivno - biheviorna terapija

**KMAP-BP** - Korejski projekt algoritma lijekova za bipolarno afektivni poremećaj (engl. *Korean Medication Algorithm Project for Bipolar disorder*)

**MAO-A** - monoaminoooksidaza tipa A (engl. *monoamine oxidase A*)

**MDQ** - upitnik o poremećaju raspoloženja (engl. *mood disorder questionnaire*)

**MKB-10** - 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema

**MRI** - magnetska rezonanca (engl. *magnetic resonance imaging*)

**NMDA** - N-metil-D-aspartat (engl. *N-methyl-D-aspartate*)

**PIP2** - fosfatidil inozitol bisfosfat (engl. *phosphatidylinositol biphosphate*)

**SSA-DH** - sukcinat semialdehid dehidrogenaza (engl. *succinic semialdehyde dehydrogenase*)

**SŽS** - središnji živčani sustav

**T<sub>1/2</sub>** - poluvrijeme eliminacije

**UA** - mokraćna kiselina (engl. *uric acid*)

**UDP** - uridin difosfat (engl. *uridine diphosphate*)

**UGT** - uridin difosfat glukuronil transferaza (engl. *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*)



## 7. LITERATURA

Akiskal HS. Mood disorders: Historical Introduction and Conceptual Overview. U: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, urednici, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, str. 1559 - 1575.

Alsemol 50 mg filmom obložene tablete, 2019., <https://halmed.hr>, pristupljeno 8.6.2024.

Aripiprazol Pliva 30 mg tablete, 2019., <https://halmed.hr>, pristupljeno 11.6.2024.

Blyufer A, Lhamo S, Tam C, Tariq I, Thavornwatanayong T, Mahajan S. Riluzole: A neuroprotective drug with potential as a novel anticancer agent (Review). *Int. J. Oncol.*, 2021, 59, 95.

Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintaudi A, Baldini M, Aringhieri S, Fasciani I, Annibale P, Maggio R, Scarselli M. Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences. *Pharmaceuticals*, 2021, 14, 238.

Carli M, Weiss F, Grenno G, Ponzini S, Kolachalam S, Vaglini F, Viaggi C, Pardini C, Tidona S, Longoni B, Maggio R, Scarselli M. Pharmacological Strategies for Bipolar Disorders in Acute Phases and Chronic Management with a Special Focus on Lithium, Valproic Acid, and Atypical Antipsychotics. *Curr. Neuropharmacol.*, 2023, 21, 935 - 950.

Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: Network meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 2017, 210, 333–341.

Chen AT, Malmstrom T, Nasrallah HA. Allopurinol augmentation in acute mania: A meta-analysis of placebo-controlled trials. *J. Affect. Disord.*, 2018, 226, 245 - 250.

Chen K, Shen WW, Lu M. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2004, 58, 25 - 29.

Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*, 2017, 12 (5), e0176849.

Convyval 300 mg/ml oralna otopina, 2023., <https://halmed.hr>, pristupljeno 4.6.2024.

Costa B, Vale N. Understanding Lamotrigine's Role in the CNS and Possible Future Evolution. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24 (7), 6050.

Culpepper L. The Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: Decision-Making in Primary Care. *Prim. Care Companion CNS Disord.*, 2014, 16(3): PCC.13r01609.

Da Costa SC, Machado-Vieira R, Soares JC. Novel Therapeutics in Bipolar Disorder. *Curr. Treat. Options Psychiatry*, 2018, 5, 162 - 181.

Dean RL, Marquardt T, Hurducas C, Spyridi S, Barnes A, Smith R, Cowen PJ, McShane R, Hawton K, Malhi GS, Geddes J, Cipriani A. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with bipolar disorder. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;10(10):CD011611

Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina*, 2019, 55, 403.

Falsetti AE. Olanzapine: Psychopharmacology, Clinical Efficacy, and Adverse Effects. *Hosp. Pharm.*, 1999, 34, 423 - 436.

Furey ML, Zarate CA. Pulsed Intravenous Administration of Scopolamine Produces Rapid Antidepressant Effects and Modest Side Effects: (ASCP Corner). *J. Clin. Psychiatry*, 2013, 74, 850 - 851.

Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet. Genomics*, 2013, 23, 236 - 241.

Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord.*, 2012, 14, 478 - 487.

Gitlin MJ. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy. *Int. J. Bipolar Disord.*, 2018, 6, 25.

Goes FS. Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ*, 2023, 381: e073591

Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: A Review of its Use in Bipolar Disorder. *Drugs*, 2003, 63, 2029 - 2050.

Gonçalves MCB, Andrejew R, Gubert C. The Purinergic System as a Target for the Development of Treatments for Bipolar Disorder. *CNS Drugs*, 2022, 36, 787 - 801.

Gould TD, Chen G, Manji HK. Mood stabilizer psychopharmacology. *Clin. Neurosci. Res.*, 2002, 2, 193 - 212.

Guzman-Parra J, Streit F, Forstner AJ, Strohmaier J, González MJ, Gil Flores S, Cabaleiro Fabeiro FJ, Del Río Noriega F, Perez Perez F, Haro González J, Orozco Diaz G, De Diego-Otero Y, Moreno-Kustner B, Auburger G, Degenhardt F, Heilmann-Heimbach S, Herms S, Hoffmann P, Frank J, Foo JC, Sirignano L, Witt SH, Cichon S, Rivas F, Mayoral F, Nöthen MM, Andlauer TFM, Rietschel M. Clinical and genetic differences between bipolar disorder type 1 and 2 in multiplex families. *Transl. Psychiatry*, 2021, 11, 31.

Hall AC, Brennan A, Goold RG, Cleverley K, Lucas FR, Gordon-Weeks PR, Salinas PC. Valproate Regulates GSK-3-Mediated Axonal Remodeling and Synapsin I Clustering in Developing Neurons. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2002, 20, 257 - 270.

Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr. Res.*, 2013, 149, 88 - 95.

Jakovljević M. Terapija održavanja ili faza stabilizacije bipolarnog afektivnog poremećaja. *Medix*, 2008, 77, 32 - 39.

Jefsen OH, Rohde C, Østergaard SD. Revisiting the association between treatment with antidepressants and mania: A nationwide within-individual study of 3554 patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 2023, 25, 583 - 591.

Kamal ZM, Dutta S, Rahman S, Etando A, Hasan E, Nahar SN, Wan Ahmad Fakuradzi WFS, Sinha S, Haque M, Ahmad R. Therapeutic Application of Lithium in Bipolar Disorders: A Brief Review. *Cureus*, 2022, 14(9): e29332.

Keener MT, Phillips ML. Neuroimaging in bipolar disorder: A critical review of current findings. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2007, 9, 512 - 520.

Kelsoe JR. Mood disorders: Genetics. U: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, urednici, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, str. 1582 - 1594.

Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Kitajima T, Mishima K, Iwata N. Melatonin receptor agonists—ramelteon and melatonin—for bipolar disorder: a systematic review and meta-

analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2019, 15, 1479 - 1486.

Kventiax 100 mg filmom obložene tablete, 2019., <https://halmed.hr>, pristupljeno 6.6.2024.

Levenberg K, Corder Z. Bipolar depression: a review of treatment options. *Gen. Psychiatry*, 2022, 35, e100760.

Litijev karbonat JGL 300 mg tablete, 2018., <https://halmed.hr>, pristupljeno 10.4.2024.

Lu Z, Wang Y, Xun G. Individuals with bipolar disorder have a higher level of uric acid than major depressive disorder: a case-control study. *Sci. Rep.*, 2021, 11, 18307.

Mahableshwarkar AR, Calabrese JR, Macek TA, Budur K, Adefuye A, Dong X, Hanson E, Sachs GS. Efficacy and safety of sublingual ramelteon as an adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder in adults: A phase 3, randomized controlled trial. *J. Affect. Disord.*, 2017, 221, 275 - 282.

Mahli GS, Bell E, Outhred T, Berk M. Lithium therapy and its interactions. *Aust. Prescr.*, 2020, 43, 91 - 93.

McCaffrey U, Cannon DM, Hallahan B. The muscarinic-cholinergic system as a target in the treatment of depressive or manic episodes in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord. Rep.*, 2021, 6, 100235.

McIntyre RS. Asenapine: A Review of Acute and Extension Phase Data in Bipolar Disorder. *CNS Neurosci. Ther.*, 2011, 17, 645 - 648.

Methaneethorn J, Leelakanok N. Sources of lamotrigine pharmacokinetic variability: A systematic review of population pharmacokinetic analyses. *Seizure*, 2020, 82, 133 - 147.

Mignogna KM, Goes FS. Characterizing the longitudinal course of symptoms and functioning in bipolar disorder. *Psychol. Med.*, 2022, 54(1), 79 - 89.

Mihaljević-Peješ A, Šagud M, Bajs Janović M. Znamo li prepoznati i dijagnosticirati bipolarni afektivni poremećaj?. *Medicus*, 2017, 26(2), 167-172.

Mihaljević-Peješ A. Poremećaji raspoloženja. U: Psihijatrija. Begić, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2022, str.194 - 200.

Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2020, 22, 6.

- Mimica N, Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V, Kušan Jukić M. Psihofarmakološke kliničke smjernice (algoritam) za liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja. *Medix*, 2008, 77, 59 - 67.
- Miravalles C, Kane R, McMahon E, McDonald C, Cannon DM, Hallahan B. Efficacy and safety of scopolamine compared to placebo in individuals with bipolar disorder who are experiencing a depressive episode (SCOPE-BD): study protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Trials*, 2022, 23, 339.
- Mufson JM. Lamotrigine: Pharmacology, Clinical Utility, and New Safety Concerns. *Am. J. Psychiatry Resid. J.*, 2018, 13, 2 - 4
- Muneer A. Pharmacotherapy of Bipolar Disorder with Quetiapine: A Recent Literature Review and an Update. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*, 2015, 13 (1), 25 - 35.
- Olanzalux 10 mg filmom obložene tablete, 2015., <https://halmed.hr>, pristupljeno 7.6.2024.
- Özdel K, Kart A, Türkçapar MH. Cognitive behavioral therapy in treatment of bipolar disorder. *Arch. Neuropsychiatry*, 2021, 58, 66 - 76.
- Park JH, Fernando K, Park YH, Park EO. Global perspectives on bipolar disorder treatment: in-depth comparative analysis of international guidelines for medication selection. *BJ Psych. Open*, 2024, 10 (3), e75.
- Pearlson GD. Etiologic, Phenomenologic, and Endophenotypic Overlap of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 2015, 11, 251 - 281.
- Ramli FF, Cowen PJ, Godlewska BR. The Potential Use of Ebselen in Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals*, 2022, 15 (4), 485.
- Rihmer Z, Angst J. Mood disorders: Epidemiology. U: Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, urednici, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, str. 1575 - 1582.
- Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2017, 71, 77 - 103.
- Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. *Bipolar Disord.*, 2015, 17, 184 - 193.

Spravato 28 mg sprej za nos, otopina, 2019., <https://halmed.hr>, pristupljeno 10.4.2024.

Stahl SM. Stahlovi temelji psihofarmakologije. Jastrebarsko, Naklada Slap, 2017, str. 141-376.

Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2014, 8, 827 - 838.

Sycrest 5 mg sublingvalne tablete, 2022., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 3.6.2024.

Štrkalj-Ivezić S, Urlić I, Mihanović M, Restek- Petrović B. Smjernice za psihosocijalne postupke i psihoterapiju u liječenju oboljelih od bipolarnog afektivnog poremećaja. *Medix*, 2008, 77, 67 - 71.

Tegretol 200 mg tablete, 2019., <https://halmed.hr>, pristupljeno 5.6.2024.

Valproic Acid, 2024., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 15.6.2024.

Vieta E, Montes JM. A Review of Asenapine in the Treatment of Bipolar Disorder. *Clin Drug Investig.*, 2018, 38, 87 - 99.

Yip VLM, Pertinez H, Meng X, Maggs JL, Carr DF, Park BK, Marson AG, Pirmohamed M. Evaluation of clinical and genetic factors in the population pharmacokinetics of carbamazepine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2021, 87, 2572–2588.

## 8. SAŽETAK

Bipolarno afektivni poremećaj (BAP) dio je spektra poremećaja ponašanja. To je bolest karakterizirana neobičnim promjenama raspoloženja koja se kreću u rasponu od pretjerane emocionalne ekscitiranosti (manije/hipomanije), do stanja emocionalne bezdušnosti (depresije). Procjena je da od BAP-a oboli 1 % ljudi unutar svjetske populacije, a istraživanja pokazuju da je stopa oboljelih u sve većem porastu. Uzroci nastanka BAP-a rezultat su složenih međudjelovanja više čimbenika na individualnoj i društvenoj razini, a smatra se da je većina rizika obolijevanja genetičke prirode s procjenom nasljeđivanja od oko 60-80 %. Postavljanje je dijagnoze izazovno, a provodi se korištenjem probirnih alata tj. upitnika. Prema dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM-V), razlikuju se dva tipa BAP-a: BAP tipa 1 i BAP tipa 2, a glavna je razlika sadržana u prisutnosti i učestalosti pojave manije i depresije. Liječenje se BAP-a smatra jednim od najsloženijih terapijskih postupaka. Litij, kao glavni predstavnik skupine stabilizatora raspoloženja, čini zlatni standard u liječenju. Stabilizatorima raspoloženja vrlo se često dodaju antipsihotici kao dio kombinacijske terapije koja postiže daleko kvalitetniji i brži odgovor pacijenata na liječenje. Korištenje antidepresiva u ovoj indikaciji tema je dublje kliničke važnosti, praktično potvrđena, no još uvijek s nedovoljnim brojem konkretnih podataka iz studija. Nova su istraživanja usmjerena na pronalazak alternativnih farmakoterapijskih mogućnosti, a u fokusu su proučavanja glutamatni, kolinergički i purinski sustav, odnosno lijekovi koji učinke ostvaruju putem istih. Psihoterapija, kao dodatna mogućnost liječenja, osigurava pacijentu bolji uvid u vlastitu bolest, bolje shvaćanje i liječenje čini uspješnijim.

## **SUMMARY**

Bipolar Affective Disorder (BAD) is part of the spectrum of behavioral disorders. It is a condition characterized by unusual mood swings ranging from excessive emotional excitement (mania/hypomania) to states of emotional numbness (depression). It is estimated that 1% of the global population suffers from BAD, and research shows that the rate of affected individuals is increasing. The causes of BAD result from complex interactions of multiple factors at both individual and societal levels, with most of the risk being considered genetic, with an estimated heritability of about 60-80%. Diagnosing BAD is challenging and is conducted using screening tools, i.e., questionnaires. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), there are two types of BAD: BAD type 1 and BAD type 2, with the main difference being the presence and frequency of mania and depression. Treating BAD is considered as one of the most complex therapeutic procedures. Lithium, as the main representative of mood stabilizers, is the gold standard in treatment. Mood stabilizers are often supplemented with antipsychotics as part of combination therapy, which achieves a much higher quality and quicker response in patients. The use of antidepressants in this indication is a topic of deeper clinical importance, practically confirmed, but still with an insufficient number of concrete data from studies. New research is focused on finding alternative pharmacotherapeutic options, with a focus on studying the glutamate, cholinergic, and purinergic systems, i.e., drugs that achieve effects through them. Psychotherapy, as an additional treatment option, allowing patients a better insight into their illness, better understanding, and makes treatment more successful.



## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### FARMAKOLOŠKI IZAZOVI U LIJEČENJU BIPOLARNO AFEKTIVNOG POREMEĆAJA

Mislav Malović

#### SAŽETAK

Bipolarno afektivni poremećaj (BAP) dio je spektra poremećaja ponašanja. To je bolest karakterizirana neobičnim promjenama raspoloženja koja se kreću u rasponu od pretjerane emocionalne ekscitiranosti (manije/hipomanije), do stanja emocionalne bezdušnosti (depresije). Procjena je da od BAP-a oboli 1 % ljudi unutar svjetske populacije, a istraživanja pokazuju da je stopa oboljelih u sve većem porastu. Uzroci nastanka BAP-a rezultat su složenih međudjelovanja više čimbenika na individualnoj i društvenoj razini, a većina je rizika obolijevanja genetičke prirode s procjenom nasljeđivanja od oko 60-80 %. Postavljanje je dijagnoze izazovno, a provodi se korištenjem probirnih alata tj. upitnika. Prema dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM-V), razlikuju se dva tipa BAP-a: BAP tipa 1 i BAP tipa 2, a glavna je razlika sadržana u prisutnosti i učestalosti pojave manije i depresije. Liječenje se BAP-a smatra jednim od najsloženijih terapijskih postupaka. Litij, kao glavni predstavnik skupine stabilizatora raspoloženja, čini zlatni standard u liječenju. Stabilizatorima raspoloženja vrlo se često dodaju antipsihotici kao dio kombinacijske terapije koja postiže daleko kvalitetniji i brži odgovor pacijenata na liječenje. Korištenje antidepresiva u ovoj indikaciji tema je dublje kliničke važnosti, praktično potvrđena, no još uvijek s nedovoljnim brojem konkretnih podataka iz studija. Nova su istraživanja usmjerena na pronalazak alternativnih farmakoterapijskih mogućnosti, a u fokusu su proučavanja glutamatni, kolinergički i purinski sustav, odnosno lijekovi koji učinke ostvaruju putem istih. Psihoterapija, kao dodatna mogućnost liječenja, osigurava pacijentu bolji uvid u vlastitu bolest, bolje shvaćanje i liječenje čini uspješnijim.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 44 stranice, 4 grafičkih prikaza, 2 tablice i 68 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: bipolarno afektivni poremećaj, depresija, manija, stabilizatori raspoloženja, antipsihotici, psihoterapija, glutamatni sustav, kolinergički sustav, melatoninski sustav, purinergički sustav

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Željka Vanić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: srpanj 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PHARMACOLOGICAL CHALLENGES IN THE TREATMENT OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER

Mislav Malović

#### SUMMARY

Bipolar Affective Disorder (BAD) is part of the spectrum of behavioral disorders. It is a condition characterized by unusual mood swings ranging from excessive emotional excitement (mania/hypomania) to states of emotional numbness (depression). It is estimated that 1% of the global population suffers from BAD, and research shows that the rate of affected individuals is increasing. The causes of BAD result from complex interactions of multiple factors at both individual and societal levels, with most of the risk being considered genetic, with an estimated heritability of about 60-80%. Diagnosing BAD is challenging and is conducted using screening tools, i.e., questionnaires. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), there are two types of BAD: BAD type 1 and BAD type 2, with the main difference being the presence and frequency of mania and depression. Treating BAD is considered as one of the most complex therapeutic procedures. Lithium, as the main representative of mood stabilizers, is the gold standard in treatment. Mood stabilizers are often supplemented with antipsychotics as part of combination therapy, which achieves a much higher quality and quicker response in patients. The use of antidepressants in this indication is a topic of deeper clinical importance, practically confirmed, but still with an insufficient number of concrete data from studies. New research is focused on finding alternative pharmacotherapeutic options, with a focus on studying the glutamate, cholinergic, and purinergic systems, i.e., drugs that achieve effects through them. Psychotherapy, as an additional treatment option, allowing patients a better insight into their illness, better understanding, and makes treatment more successful.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 44 pages, 4 figures, 2 tables and 68 references. Original is in Croatian language.

Keywords: bipolar affective disorder, depression, mania, mood stabilizers, antipsychotics, psychotherapy, glutamate system, cholinergic system, melatonin system, purinergic system

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Željka Vanić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2024.